

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N° 198

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert BESNARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Reims

Né le 22 Janvier 1915, à Vitry-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1 JUN 1942 19

La Pneumo-Réticulose bulleuse

Président : M. J. CATHALA, Professeur.

REIMS

R. & C. MACK & M. SÉVIN, IMPRIMEURS

25, RUE DE L'ARQUEBUSE, 25

1942

Nom du Candidat : **BESNARD**

Prénoms : **Robert-Frédéric-Albert**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

BESNARD (Robert-Frédéric-Albert). — La Pneumo-Réticulose bulleuse. — *Reims, R. et C. Mack et M. Sévin, Imprimeurs, 1942, in-8°, 56 p.*
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°*).

BESNARD (Robert-Frédéric-Albert). — La Pneumo-Réticulose bulleuse. — *Reims, R. et C. Mack et M. Sévin, Imprimeurs, 1942, in-8°, 56 p.*
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°*).

BESNARD (Robert-Frédéric-Albert). — La Pneumo-Réticulose bulleuse. — *Reims, R. et C. Mack et M. Sévin, Imprimeurs, 1942, in-8°, 56 p.*
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°*).

BESNARD (Robert-Frédéric-Albert). — La Pneumo-Réticulose bulleuse. — *Reims, R. et C. Mack et M. Sévin, Imprimeurs, 1942, in-8°, 56 p.*
(*Th. méd. (Et.), Paris, 1942, N°*).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert BESNARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Reims

Né le 22 Janvier 1915, à Vitry-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le..... 19.....

La Pneumo-Réticulose bulleuse

Président : M. J. CATHALA, Professeur.

REIMS

R. & C. MACK & M. SÉVIN, IMPRIMEURS

25, RUE DE L'ARQUEBUSE, 25

1942

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FISSINGER.
Clinique médicale	HARVIER.
	P. VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Cliniques des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.

I. — PROFESSEURS *(suite)*

Clinique propédeutique	MM.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES ..	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
BERNARD		LACOMME	Obstétrique.
(Etienne). Pathologie médicale.		LANTUEJOL .	Obstétrique.
BESANÇON		LAVIER	Parasitologie.
(Justin). Hydrologie.		LELONG	Pathologie médicale.
BONNET	Bactériologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
BULLIARD ...	Histologie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	MÈNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
CORDIER	Anatomie.	MOLLARET ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
COUVELAIRE		PATEL	Pathologie chirurgicale.
(Roger). Urologie.		PETIT	
DELARUE	Anatomie pathologique.	DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	RENARD	Ophthalmologie.
DEGREZ (H.) .	Physique.	RICHET	Physiologie.
DESOILLE	Médecine légale.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET ...	Obstétrique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FÜNCK-		TURPIN	Pathologie médicale.
BRENTANO. Pathologie chirurgicale.		WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.		
GARCIN	Pathologie médicale.		
M ^{lle} Ganthier-			
Villars. Anatomie pathologique.			

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY.	Physiologie.
BERT.	
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN ...	Anatomie Pathologique.

MM.	
LE LORIER ..	Obstétrique.
NEVEU.	
LEMAIRE.	Parasitologie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
BRULÉ	
CHABROL	
CHEVALLIER .	
LAROCHE Guy.	
LIAN	
MOREAU	
SÉZARY	

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
GATELLIER ..	
de GAUDART	
d'ALLAINES.	
MOULONGUET.	
MOURE	

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ~~XXXXXXXX~~ J. CATHALA

Professeur de la Clinique d'Hygiène
et des Maladies de la Première Enfance

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de nos sentiments de vive
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a bien voulu nous inspirer
le sujet de cette thèse et nous
guider avec bienveillance dans
notre travail.*

*Puisse-t-il trouver ici un bien
faible hommage de toute notre
respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNENFANT
Ancien Médecin-Chef des Hôpitaux de Soissons
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En le remerciant profondément
pour son accueil familial et ses
conseils éclairés.*

Sentiments reconnaissants.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TECHOUÉYRES
Directeur Honoraire de l'Ecole de Médecine de Reims

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX DE SOISSONS

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE REIMS

A NOS MAÎTRES
DE LA FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Hommage reconnaissant.

INTRODUCTION

L'objet de notre travail est l'étude des réticulo-endothélioses histiocytaires malignes de l'enfance, s'accompagnant d'une localisation particulière, à savoir l'atteinte du système pulmonaire.

Nous n'avons trouvé que quatre observations dans lesquelles cette atteinte nous a paru présenter certaines analogies. L'étude de ces faits nous a permis de confirmer l'existence d'un type lésionnel anatomo-clinique de réticulose pure, généralisée à tout ou partie du tissu pulmonaire, sous forme d'une hyperplasie caractéristique du système réticulo-endothélial local.

Cette lésion, si particulière, a été individualisée par M. JULIEN MARIE et ses collaborateurs sous le vocable de « Pneumo-Réticulose Bulleuse ». Elle est caractérisée essentiellement par :

- 1°) **Au point de vue clinique** : un syndrome pulmonaire inaudible, se traduisant par de la dyspnée, de la cyanose et des signes radiologiques. — Mort par emphysème médiastinal ou pneumothorax.
- 2°) **Au point de vue anatomique** : une infiltration massive avec de petites cavités intra-parenchymateuses et des bulles d'emphysème sous-pleural.
- 3°) **Au point de vue histologique** : prolifération diffuse des éléments du S. R. E. du poumon.

Ce syndrome pulmonaire fut toujours associé, jusqu'ici, à des réticuloses histiocytaires appartenant à deux groupes cliniques différents, à savoir :

- 1°) La réticulose histiocytaire aiguë maligne, à localisation osseuse initiale ou prédominante : observations I, II et III.
- 2°) La réticulose histiocytaire apyrétique, à évolution lente : observation IV.

Le processus s'étend également, suivant les cas, à un plus ou moins grand nombre de « systèmes réticulaires locaux ». Néanmoins, l'atteinte

pulmonaire, sans être partout prédominante, nous a paru présenter une importance toute nouvelle. Elle a, dans trois des observations, été la cause directe de la mort.

Monsieur le Docteur JULIEN MARIE nous a conseillé le sujet de cette thèse. Il nous a autorisé à reproduire l'observation qu'il a étudiée avec la collaboration de Messieurs E. NORMAND, R. MALLET et J. SALET. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements très sincères.

CHAPITRE I

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

Le S. R. E. en général

Précisons les notions actuelles sur les limites et la physiologie de cet appareil.

— Le système de ce nom a fait l'objet de travaux de nombreux auteurs, tels que RIBBERT, GOLDMANN, ASCHOFF et LANDAU, KIYONO, OBERLING, LAGUESSE, DAMADE, DU BOIS, MIDY (1), PITTALUGA, etc...

Sa démarcation exacte est loin d'être identique suivant les époques et les descriptions.

Au point de vue anatomique, le tissu réticulaire est bien défini. Il est formé de cellules anastomosées qui constituent un réseau ou « reticulum ». Dans ce réseau se différencient des fibres de soutien, faites d'une substance spéciale, la réticuline, que peuvent mettre en évidence des colorations électives (MALLONY, FOOT). Le système réticulaire, ainsi défini par ses caractères histologiques, forme avant tout le substratum des organes hématopoïétiques. Il se retrouve également dans d'autres organes, où il a tendance à prendre une importance de plus en plus grande.

Au point de vue physiologique, les limites du système sont beaucoup plus vastes et moins bien tranchées. L'élément de base sur lequel repose la systématisation est l'affinité de certaines cellules pour certains colorants et pour les lipoides. Or, cette affinité est partagée, avec une intensité variable, par les cellules réticulaires, décrites plus haut, et par les cellules de revêtement des alvéoles du poumon, les histiocytes du tissu conjonctif et certaines cellules du sang (monocytes).

(1) On trouvera dans le travail de cet auteur la bibliographie la plus complète pour tout ce qui concerne le S. R. E.

La plupart des techniques d'études sont basées sur cette propriété, et consistent à observer le degré de fixation de fines particules (carmin lithiné, noir de fumée...) injectées par voie parentérale, technique désignée par le terme « blocage du S. R. E. ». L'intensité de cette « fonction granulopexique » (PITTALUGA) varie suivant les groupes cellulaires. Ceci explique comment on peut étendre ou, au contraire, réduire à tel ou tel secteur cellulaire les caractéristiques physiologiques de l'appareil réticulo-endothélial.

En 1924, ASCHOFF, faisant la synthèse de tous les travaux parus à cette date, donne à ce système deux aspects :

- une forme limitée n'admettant que des constituants fixes ;
- une forme large englobant des constituants fixes et des constituants mobiles. Ainsi défini, le S. R. E. comprend exclusivement :
 - a) le réticulum de la pulpe splénique, des follicules corticaux et des cordons médullaires des ganglions lymphatiques ;
 - b) l'endothélium réticulaire des sinus lymphatiques des ganglions, des sinus sanguins de la rate, des capillaires du foie (cellules de Küpfer), de la moelle osseuse, de la surrénale et de l'hypophyse ;
 - c) les histiocytes du tissu conjonctif (« splénocytes ») et du sang (« monocytes »).

Par la suite, les limites du S. R. E. sont encore considérablement étendues, et on tend actuellement à décrire sous ce nom tous les **vestiges du mésenchyme primitif**, dont les éléments, disséminés dans de nombreux organes, sont incomplètement et inégalement évolués. C'est ainsi qu'en plus des éléments précédents, on rattache à ce vaste système les éléments tropho-mélaniques de la peau, des éléments du système nerveux central, et des éléments du parenchyme pulmonaire. MIDY les englobe sous le nom de « conjonctif histiocyttaire ».

Ceci étant posé, on peut admettre, avec PITTALUGA, que le S. R. E. comprend :

- 1°) les cellules du reticulum des organes hémapoïétiques (follicules lymphoïdes, ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse), c'est-à-dire les vraies « cellules réticulaires » ;
- 2°) les endothéliums délimitant les espaces vasculaires, les sinusoides, les lacunes et les capillaires de ces organes, ainsi que des organes glandulaires tels que le foie (cellules de Küpfer), du pancréas, du thymus, de l'hypophyse, des surrénales et probablement de tous les organes à sécrétion interne, ainsi que du poulmon ;
- 3°) en fonction partielle, les cellules endothéliales de tous les territoires capillaires ;
- 4°) les éléments du mésenchyme périvasculaire et surtout le grand réseau histiocyttaire du derme ;
- 5°) les mêmes éléments en fonction fibroblastique (fibroblastes) ;

6°) les éléments de la mésoglie du système nerveux central (cellules d'Hortega) seulement différenciés des autres macrophages et histiocytes par leur localisation particulière et leurs rapports avec les éléments du système nerveux.

Tous ces éléments possèdent, en proportion variable, les propriétés caractéristiques suivantes :

- a) fonction granulopexique (comprenant la fonction phagocytaire ou macrophagique) ;
- b) fonction erythro-leucopoïétique ou cytopoïétique ;
- c) fonction enzymatique ou digestive ;
- d) fonction diatonique (régulatrice de la concentration moléculaire interne).

On a tendance, actuellement, à leur attribuer un rôle important dans les processus de défense et d'immunisation.

Il est intéressant de voir ainsi les bases sur lesquelles repose le rapprochement de cellules aussi différentes. Toutefois, l'exercice d'un certain nombre de propriétés physiologiques communes ne permet pas de conclure, a priori, à l'identité de toutes ces cellules. On peut supposer que des méthodes d'investigation plus fines et poussées pourraient déceler entre elles des différences importantes. A cet effet, il est utile de comparer les données expérimentales aux données pathologiques. Dans certains cas, par exemple, les troubles du métabolisme, ou les réactions d'hyperplasie, atteignent un territoire très étendu, et presque toutes les cellules décrites ci-dessus sont touchées. Dans d'autres cas, au contraire, le processus, sans que l'on sache encore pourquoi, reste localisé à tel ou tel secteur du système (secteur spléno-hépatique, lymphoïde, myéloïde, cutané, pulmonaire, etc...). De telles différences tiennent sans doute à la cause pathologique, mais probablement aussi aux pouvoirs de réaction, inconnus jusqu'ici, qui appartiennent vraisemblablement en propre à chacun des secteurs particuliers.

LE S. R. E. DU POUMON

Nous nous sommes inspirés ici, essentiellement, du remarquable ouvrage de M. POLICARD sur le poulmon.

Le système réticulo-endothélial pulmonaire comprend :

- a) les cellules du revêtement et des cloisons alvéolaires ;
- b) les histocytes de « l'interstitium » ;
- c) les cellules intraalvéolaires.

*
**

Pour définir la nature, la race histologique, des cellules alvéolaires, deux conceptions s'opposent :

- A) **Conception ancienne** : Nature épithéliale. — Aujourd'hui pratiquement abandonnée : les cellules du revêtement alvéolaire sont épithéliales, exactement comme les cellules du revêtement des bronchioles auxquelles elles sont assimilables. Une basale les sépare nettement du stroma. Elles ne forment pas, sur l'alvéole, un revêtement continu, et sont dispersées. Elles sont distinctes des cellules septales, qui sont des histiocytes logés dans la paroi.
- B) **Conception histiocyttaire** : La paroi ne renferme que des histiocytes situés soit dans sa partie interne (cellules septales), soit à sa surface (cellules de revêtement éparpillées) (MAXIMOFF, POLICARD, LANG, CHIODI, etc...).

Ces cellules diffèrent des éléments épithéliaux par leurs caractères morphologiques et leurs réactions biologiques :

- Forme irrégulière, avec prolongements pseudopodiques fréquents.
- Capacité de se colorer par certaines couleurs d'aniline injectées dans le sang (bleu trypan, bleu pyrrhol). C'est un processus de phagocytose de colloïdes électro-négatifs. Nous avons vu que les éléments cellulaires actifs du S. R. E. ont la propriété de fixer ces couleurs. C'est là un des meilleurs moyens de les caractériser. Or, les cellules alvéolaires les fixent, comme le font les histiocytes incontestables rencontrés dans les formations conjonctives du poulmon (gaines péri-bronchiques, par exemple). D'autre part, les cellules épithéliales des bronchioles restent intactes, et, à leur niveau, on ne constate jamais de phagocytose, phénomène extrêmement fréquent chez les cellules alvéolaires.

L'importance de ce problème est grande, surtout pour le pathologiste qui se préoccupe des réactions du tissu pulmonaire et essaie d'en comprendre la genèse et les images radiologiques.

La conception histiocytaire conduit à cette notion importante d'un « territoire pulmonaire du S. R. E. », et permet de considérer que les réactions du tissu pulmonaire sont davantage celles d'un organe conjonctif et vasculaire que celles d'un organe épithélial. Dans son comportement physiologique et pathologique, le poumon se rapproche plus de la rate que d'une glande, les bronches mises à part, bien entendu. Comme elle, il peut réaliser une hyperplasie, à base réticulaire, de son tissu conjonctif mésenchymateux, sous l'influence de certaines sollicitations morbides. Dans cet organe, les réactions épithéliales sont secondaires, et les réactions conjonctivo-vasculaires prédominantes. Cette idée a déplu, au premier abord, à nombre d'anatomo-pathologistes. A la réflexion, ils s'y sont peu à peu ralliés. Cette conception, considérée, il y a quelques années, comme révolutionnaire, est aujourd'hui devenue classique.

*
**

On trouve encore des histiocytes dans d'autres dispositifs du parenchyme pulmonaire, à savoir dans le « tissu conjonctif vrai » situé dans les adventices péribronchovasculaires et dans les cloisons interlobulaires. L'ensemble de ce tissu a reçu le nom « d'interstitium » (VON HANSE-MANN).

*
**

Parlons enfin des **cellules intraalvéolaires** que l'on observe dans des conditions pathologiques très diverses, et même dans des états pulmonaires en apparence normaux. Ces « cellules à poussière » sont en relations étroites avec les cellules du revêtement alvéolaires : elles en représentent les formes détachées et libres, et toutes les formes intermédiaires peuvent être observées. Ce sont de grandes cellules mononucléées à protoplasma vacuolaire (monocytes). Elles possèdent les mêmes capacités phagocytaires et métaboliques que les cellules du revêtement (action sur les graisses, la cholestérine, les hydrates de carbone, les acides aminés et les polypeptides...). D'après la conception histiocytaire, il s'y adjoint, éventuellement, des histiocytes venus du sang, ou des cellules septales émanant des cloisons alvéolaires.

EMBRYOLOGIE

Formation des alvéoles et du revêtement alvéolaire

E. TECHOUEYRES, étudiant le tissu conjonctif fœtal, insiste longuement sur le rôle éminent du tissu réticulaire. Ce tissu prête à la constitution de fonctions multiples, souvent disparues à la naissance, l'asile de son réseau et de ses alvéoles, où les cellules mésenchymateuses peuvent coloniser et se multiplier.

On tend actuellement à admettre que les alvéoles pulmonaires se forment dans le mésenchyme, situé **entre** les canaux alvéolaires et les bronchioles, par suite d'un creusement progressif intramésenchymateux de cavités qui se dilatent peu à peu sous l'influence du fluide (liquide amniotique ou air) contenu dans les voies respiratoires. (Travaux de ROSE, TIEMANN, BARNARD et DAY, etc...). Ce creusement se ferait dans la partie du mésenchyme assez riche en cellules (histiocytes), et ce sont ces cellules qui constituent le revêtement alvéolaire. Cette explication de la genèse des alvéoles se rattache à la conception mésenchymateuse du revêtement alvéolaire, et contribue à l'expliquer. Ces idées s'appuient sur un certain nombre de faits, spécialement en relation avec le **développement post-natal du poulmon**, et dont nous parlerons plus loin.

Chez le fœtus, avant l'établissement de la respiration aérienne, les alvéoles sont revêtus de cellules cubiques, ressemblant à celles des bronchioles et manifestement épithéliales. Quelque temps avant la naissance, ces cellules dégénèrent, et présentent deux catégories de « processus lipoiidique » :

- 1°) Dégénérescence lipoiide au niveau des cellules épithéliales des cavités respiratoires primitives (bronchioles respiratoires et canaux alvéolaires) ;
- 2°) Phénomène de phagocytose de lipoiides au niveau des cellules mésenchymateuses qui constituent le revêtement des premiers alvéoles vrais.

Au moment de l'établissement de la respiration aérienne, les alvéoles ont donc déjà en partie leur disposition habituelle. Mais, comme nous le laissons entendre plus haut, il y a, dans la formation progressive du revêtement alvéolaire, du nouveau-né à l'adulte, des phénomènes beaucoup plus compliqués qu'un simple aplatissement des cellules épithéliales primitives.

Le poulmon au moment de la naissance

La pénétration, connue depuis longtemps, du liquide amniotique dans les voies respiratoires du fœtus à terme, semble être un processus constant et normal. Si ce liquide est infecté ou toxique, il entraînera des processus inflammatoires plus ou moins intenses, encore mal connus (« pneumonies par aspiration », — terme impropre d'ailleurs).

A l'état normal, il amène certaines réactions dans le mésenchyme pulmonaire. La dilatation progressive des cavités alvéolaires (leur « déplissement », suivant l'expression ancienne) est due à ce liquide. En effet, sa tension s'élève pendant les expirations rudimentaires du fœtus « in utero », d'où tendance à l'agrandissement des cavités creusées dans le mésenchyme.

Le liquide amniotique, différent de la lymphe tissulaire, produit encore, dans le conjonctif pulmonaire, des réactions cellulaires — en particulier, l'apparition d'histiocytes. Le poulmon, à ce stade, est un organe conjonctif, fortement imbibé par ce liquide, et cette condition, toute spéciale, intervient sûrement dans ses mécanismes évolutifs et son histogénèse.

On a vu qu'à la fin de leur développement les cavités respiratoires sont bourrées d'histiocytes ayant phagocyté des lipoides, très abondants dans le liquide amniotique. En fait, on n'observe ces inclusions que dans les cellules du revêtement alvéolaire, d'origine mésenchymateuse, mais jamais dans les épithéliums, d'origine bronchique (HOCHHEIM).

A la naissance, d'autre part, le processus essentiel n'est pas un prétendu « déplissement » du poulmon par la respiration, mais le remplacement progressif, par l'air, du liquide amniotique qui remplit les cavités respiratoires. Son mécanisme exact est encore inconnu. Une partie du liquide serait évacuée par les voies bronchiques et la cavité buccopharyngée ; une autre serait absorbée par la circulation pulmonaire — circulation qui subit un accroissement considérable au moment de la naissance.

D'ailleurs, cet établissement brusque de la « circulation fonctionnelle » doit être l'origine de corrélations importantes, mais on ne connaît pas les détails du processus.

Développement post-natal du poulmon

Le développement histologique du poulmon est continu et n'est pas interrompu par l'événement que constitue la naissance. En particulier, pendant un temps fort long, de nouvelles cavités respiratoires se forment par les mêmes processus que pendant la vie fœtale.

Un fait est évident : le volume du poulmon augmente jusqu'à l'état adulte. En cela, deux processus sont envisagés et semblent coexister :

augmentation du volume des alvéoles -- formation de cavités respiratoires nouvelles. Dans quelle proportion chacun d'eux intervient-il ? Nous l'ignorons.

Le mécanisme de cette néoformation d'alvéoles après la naissance est encore fort obscur. Il y aurait bourgeonnement des extrémités du tube bronchique (BRONMAN) et cloisonnement des alvéoles préexistants par des septa conjonctifs (HILBER, BREMER).

Pour ROSE, le développement du poumon résulte de la transformation de deux ébauches distinctes : l'ébauche endodermique, à type glandulaire, qui fournirait les bronches, et l'ébauche mésodermique dans laquelle se creuseraient les alvéoles, avant et après la naissance. Avec ROSE, on a tendance à opposer au bourgeonnement centrifuge du tube bronchique une néoformation d'alvéoles dans le domaine conjonctif et à ses dépens, par développement interstitiel au niveau de la plèvre, des cloisons interlobulaires, et même au contact des travées fibreuses broncho-vasculaires.

D'autre part, au fur et à mesure que des alvéoles se forment, les plus anciens sont progressivement envahis par du tissu conjonctif et des muscles lisses, et transformés en conduite alvéolaires, puis en bronchioles respiratoires. Il y a là, en quelque sorte, un processus de « dés-alvéolisation », inverse du précédent, qui aboutit à la formation de bronchioles terminales, c'est-à-dire de bronchioles vraies.

Cette « bronchiolisation des alvéoles » est caractérisée, histologiquement, par la poussée progressive du tissu conjonctif qui forme la gaine péribronchique, par celle des éléments musculaires lisses (constituant la musculature de la bronchiole), et celle de l'épithélium qui, — secondairement à la poussée mésenchymateuse et s'appuyant sur elle, — gagne peu à peu le long de la bronche en formation.

Ces faits présentent un grand intérêt pour le médecin et le biologiste.

En résumé, le poumon est, chez l'enfant, **un organe en remaniement constant**, et on peut penser que ses réactions, chez l'adulte, dépendent pour une part importante des conditions biologiques dans lesquelles s'est faite sa croissance post-natale.

Il est probablement des malformations congénitales qui ne se manifestent pas cliniquement par de gros troubles, mais seulement par des déficiences histologiques ou histo-physiologiques. Si le poumon reste parfaitement sain, ces déficiences ne se dévoileront pas. Par contre, si une infection, ou tout autre trouble, vient frapper l'organe pulmonaire, elles peuvent apparaître avec force.

Enfin, on a pu montrer (STRUKOW, 1936) que, chez certains sujets, le poumon peut conserver un caractère infantile. Ce fait influencera évidemment l'évolution des maladies, par exemple la tuberculose, et devra intervenir dans la compréhension de certaines « constitutions pulmonaires ».

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

H.-A. GUIZETTI : « *A propos d'une maladie post-infectieuse du Système Réticulo-Endothélial dans l'enfance* » (1931).

— « Fille de 3 mois. — Entre le 25 octobre 1930 à la Clinique des Enfants de l'Université. Elle pèse 5.810 grammes, et mesure 60 centimètres.

« Antécédents familiaux : père inconnu. Mère bien portante. Wassermann négatif. Pas de tuberculose dans la famille, ni dans l'entourage.

« Naissance à terme, normale. Le bébé entre à la pouponnière au 8^e jour. Au début, nourrie exclusivement au sein, puis allaitement mixte. La maladie débute le 10 octobre 1930, par de la toux, température à 38°, anorexie, état général touché immédiatement et s'aggravant de jour en jour. Deux épistaxis importants.

« A l'admission : enfant en très mauvais état. Habitus flasque. Turgor cutanée régulière. Petéchie au niveau des membres inférieurs. Eruption miliaire sur le dos, la poitrine et le ventre. Muqueuse nasale très rouge. Otite gauche purulente avec écoulement considérable. Dans la bouche : petite éruption ponctuée à la pointe de la langue et sur la muqueuse des joues.

« Thorax bien bombé. Bonne amplitude respiratoire, égale des deux côtés. A l'auscultation pulmonaire, au sommet gauche : submatité avec rudesse du murmure vésiculaire, sans souffles de voisinage. Abdomen : mou. Grosse rate débordant l'arc costal de plusieurs travers de doigt. Le foie déborde de trois travers.

« Evolution ultérieure : le 26 octobre : respiration plus rude — quintes de toux — température entre 38 et 39. La formule sanguine montre 3 millions de globules rouges, avec élévation du nombre des leucocytes à 15.300 (Polynucléaires 34 % — Eosino 1 % — Lymphocytes 46 % — Monocytes 9 % — Formes jeunes 1 %). Urines : albumine en petite quantité, leucocytes et erythrocytes augmentés.

« RADIOGRAPHIE. — Poumons : diminution de la transparence dans le champ supérieur droit et le champ inférieur gauche. Squelette : la partie supé-

rière de la diaphyse humérale droite est hypertrophiée et semble généralement éclaircie. L'enveloppe osseuse est amincie en ce point. Pas de signes de rachitisme.

« Le 27 octobre : extension de l'éruption cutanée aux mains et aux pieds. Baisse notable de l'état général. Température élevée.

« Le 28 : le mauvais état s'accroît. Généralisation de l'éruption. Toux persistante. Respiration saccadée, dyspnée, cyanose. A l'auscultation pulmonaire : rien de nouveau depuis l'admission. Température à 38°.

« Le 29 : Température à 40°. Submatité de tout l'hémithorax droit. Respiration rude, cyanose marquée. Œdème des membres inférieurs.

« Le 30 : Apparition d'un emphysème sous-cutané cervical (une ponction ne ramène que de l'air), et mort rapide. Le pouls est resté bon jusqu'à la fin.

« DIAGNOSTIC CLINIQUE : Otite moyenne. Broncho-pneumonie. Septicémie ? Ostéite fibreuse de l'humérus droit. Emphysème sous-cutané. Gangrène gazeuse ?

« AUTOPSIE : 4 heures après la mort. Taille : 60 centimètres. Poids : 5.700 grammes. Les constatations externes sont les mêmes que pendant la vie. Nombreuses petéchie sur l'abdomen. Les narines sont remplies de croûtes sanglantes épaisses. Les organes internes sont généralement pâles. Emphysème médiastinal et cervical. Suffusions hémorragiques et foyers de nécrose au niveau du thymus. Petéchie péricardiques. Rate : très volumineuse (260 grammes), surface de section lisse, brun rouge, follicules peu visibles. Foie volumineux et graisseux. Moelle osseuse rouge. Grande cavité osseuse à la partie supérieure de la diaphyse humérale droite.

« POUMONS : très peu collabés. Aux diverses coupes, le contenu aérien apparaît presque partout augmenté. Consistance nettement dure. Couleur gris rouge. Teneur en liquide moyenne. Aux faces de la coupe les septa interlobulaires se présentent en un réseau brillant, d'un blanc éclatant, entre les mailles duquel existent des foyers grisâtres, finement granuleux, quelque peu proéminents et surtout abondants dans les lobes inférieurs.

« La muqueuse bronchique est lisse. Les ganglions lymphatiques bronchiques et trachéaux sont de la dimension d'un haricot, relativement fermes, gris blanc, et homogènes ».

Examens histologiques.

Dans le thymus, la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse, disparition de l'architecture normale de l'organe, qui est remplacée par une prolifération réticulaire diffuse. Ce sont des cellules rondes ou polygonales, bien délimitées, à protoplasme surtout basophile, à noyau polymorphe, grand, pauvre en chromatine. Dans le thymus seulement, cellules géantes et multinucléées (jusqu'à 15 noyaux par cellule) avec zones de nécrose et zones hémorragiques. L'auteur pense que les cellules réticulaires du thymus dérivent, non pas du reticulum, absent dans cet organe, mais des histiocytes de son tissu interstitiel.

Enfin, l'intensité de la prolifération réticulaire dans tous les os fait croire à l'auteur que la cavité observée dans l'humérus droit est due à l'exagération de ce processus.

En ce qui concerne le poumon, le compte rendu histologique mentionne :

— « La structure alvéolaire a disparu en de nombreux endroits. Le tissu conjonctif péribronchique et périvasculaire est très riche en cellules. Les cartilages et les glandes sont intacts. Les cavités alvéolaires sont plus ou moins remplies de cellules parmi lesquelles de rares leucocytes à noyaux polymorphes. Les parois alvéolaires, souvent très denses, sont sinueuses, ce qui leur donne l'aspect de l'atélectasie.

« Les capillaires sont en partie emplis d'hématies. On trouve par places, dans les parois alvéolaires, et particulièrement dans celles qui sont en liaison directe avec les bronchioles respiratoires, de grandes cellules rondes, à gros noyaux, dont on ne peut dire avec certitude si elles résident dans les capillaires ou dans le tissu conjonctif des parois. Les faisceaux de tissu conjonctif et les membranes sont pressés les uns contre les autres par cette prolifération cellulaire dans laquelle on reconnaît, par endroits, des faisceaux réticulaires ou collagènes.

« Dans le tissu conjonctif pulmonaire, on trouve des cellules identiques à celles découvertes dans les organes cités plus haut, et souvent disposées en mosaïque. A côté d'elles, quelques rares cellules variées avec un noyau très gros et un protoplasme finement vacuolisé. Très peu de cellules lymphatiques et de leucocytes.

« Un tel exsudat existe aussi dans les petites bronches. L'épithélium bronchique paraît normal.

« Là où il existe des globules rouges, dans les gros vaisseaux, on ne trouve à côté que des globules blancs, peu nombreux, surtout des cellules lymphatiques.

« Très peu de faisceaux élastiques. Leur destruction n'a pu être décelée ».

En résumé, prolifération cellulaire spéciale dans les capillaires, les parois alvéolaires, le tissu conjonctif prébronchique et périvasculaire, et dans l'intérieur des alvéoles. Discutant l'origine de ces cellules, l'auteur pense qu'elles se sont probablement formées, localement, aux dépens des histiocytes du septum alvéolaire.

Les cellules observées dans les capillaires y auraient été entraînées par le courant sanguin, ou auraient pris naissance dans le tissu conjonctif ambiant.

En ce qui concerne les cellules intra-alvéolaires, disposées en désordre, l'auteur observe qu'elles peuvent être rencontrées dans la pneumonie catarrhale ordinaire mais, que, dans son observation, elles peuvent avoir émigré de l'épithélium ou des parois alvéolaires. Il rapproche son cas de ceux de LETTERER, AKIBA, KRAHN et SCHULTZ.

Il conclut à une hyperplasie réactive infectieuse du S. R. E.

OBSERVATION II

S.-A. SIWE : « *La réticulo-endothéliose. — Un nouvel aspect clinique des Hépto-splénomégalias* » (1933).

— « Fille d'un an et 4 mois, de parents sains. Dix frères et sœurs, tous bien portants. Pas de tuberculose connue dans la famille ou dans l'entourage. Accouchement normal, à terme (3.500 grammes). Nourrie au sein jusqu'à 4 mois, puis régime mixte. S'asseyait à six mois ; a eu sa première dent à la même époque. A marché à 9 mois.

« En janvier 1932, la jambe gauche enfla exactement au niveau de la moitié supérieure du tibia. La marche reste possible, mais douleur à la pression. La grosseur est soignée par des enveloppements alcoolisés, et rétrocede en un mois. La température n'est pas contrôlée, mais l'enfant ne semble pas fiévreuse. Pas de rougeur locale.

« Par la suite, en bonne santé jusqu'au début de mars, bien qu'apparaisse une « éruption rouge » sur tout le corps, de dimensions de la tête d'une épingle à la grosseur d'un pois. Cette éruption est, à l'admission, demeurée inchangée. Dans les dernières semaines, toutefois, une nouvelle éruption apparaît sur les jambes et la plante des pieds avec adénopathies cervicales, axillaires et inguinales. Amaigrissement notable. La température est prise, pour la première fois, le 1^{er} avril, et atteint 39°2.

« Entre à l'Hôpital le 2 avril : Fillette petite, pâle, très agitée, avec peau transparente. Poids : 9.860 grammes. Au cou, à l'angle maxillaire, ganglion lymphatique de la grosseur d'une noisette ; ganglion de la grosseur d'un haricot dans le creux axillaire et dans les aines. Tout le thorax, les faces supérieures et inférieures des pieds, les bras et les creux axillaires sont couverts de boutons superficiels, des dimensions citées plus haut. Quelques petites pétéchies sur les bras et les jambes. Les muqueuses visibles sont pâles, sans éruption. Rien à signaler du côté des amygdales, du cœur, des poumons.

« Pas de signe de rachitisme ou de spasmodiphilie.

« L'abdomen est quelque peu ballonné et tendu. Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt. La rate est énorme. Son pôle inférieur atteint l'épine iliaque. Sa partie médiane est aiguë avec des bords nets.

« Température aux environs de 38°. Urines : traces d'albumine et nombreux leucocytes.

« Cuti-réaction à la tuberculine négative.

« Formule sanguine : Hémoglobine 40 %. Hématies 2.400.000. Leucocytes 12.500 (Polynucléaires 62 %. Baso 1 %. Eosino 1 %. Lymphocytes 26 %. Monocytes et formes évolutives 10 %. Hématies nucléées 1 %). Trombocytes 1.468.000.

« Temps de saignement et coagulation normaux.

« Radiographie du squelette le 7 avril : partout aspects normaux, sauf au tibia gauche. En ce point, on voit, juste à moitié supérieure de la diaphyse, une lésion osseuse centrale, à limites nettes, entourée d'une coque fusiforme de 1 à 2 m m. d'épaisseur avec quelques lacunes. L'image entière rappelle fortement celle d'une spina ventosa, telle qu'on peut la voir dans les os tubulaires longs. Cela pouvait être une ostéomyélite, un abcès osseux, mais l'absence de réaction des os du voisinage contredisait cette hypothèse. Ces lésions étaient-elles causées par une tumeur bénigne ?

« Le 8 avril, pensant à une maladie de Gaucher, on procède à une ponction splénique. A l'examen anatomo-pathologique du produit de la ponction, on constate que le tissu splénique présente une dilatation importante des cellules réticulées, un contenu notable en sang et un dépôt de leucocytes polynucléaires.

« Le 11 avril : état général déplorable — agitation — anorexie. Les lèvres sont fendillées, saignantes. Les dimensions de la rate ne sont pas modifiées. On ne sent pas le moindre gonflement sur le tibia gauche. Aucune douleur à la pression en cet endroit. De petits boutons apparaissent aux jambes, aux pieds, sur le thorax, au cou et aux tempes, ainsi que dans la bouche et le pharynx. Une hémoculture pratiquée ce jour sur Agar et sur bouillon ne pousse pas.

« Le 13 avril, nouvelles recherches hématologiques. Hémoglobine 40 %. Hématies 2.500.000. Leucocytes 8.990 (Polynucléaires 69 %. Baso 1 %. Eosini 1 %. Lymphocytes 22 %. Monocytes 7 %). Hématies réticulées 4/200 blanches. Réticulocytes 73/1.000 rouges.

« Après un amaigrissement considérable et une température en hausse, l'enfant meurt le 17 avril ».

Après avoir éliminé une osthéomyélite, les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick par les résultats de la ponction splénique, et une leucémie, l'auteur porte le diagnostic clinique de « septicémie avec foyer tibial gauche ».

AUTOPSIE. — Rate énorme, foie très hypertrophié avec infiltrations graisseuses. Suffusion hémorragique et foyer de nécrose au niveau du thymus. Cavité osseuse dans le tibia gauche.

— « Les poumons présentent sur leurs surfaces pleurales et à la coupe un aspect irrégulièrement ponctué avec des zones rouges incluses dans un parenchyme pulmonaire clair. Ces parties rouges ne sont jamais de dimensions supérieures à celles de grains de chènevis, et sont d'une consistance plus dure que leur voisinage ; elles ne donnent pas de liquide trouble à la pression. Les poumons présentent, en outre, un emphysème bulleux. Les bronches semblent normales ».

Examens histologiques.

« Dans la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus, le poumon, les amygdales, prolifération, en forme de cordons ou d'amas, de grands éléments cellulaires clairs, polygonaux, ayant surtout des noyaux irréguliers, chromatophiles. L'organisation et l'emplacement parlent nettement en faveur de cellules réticulo-endothéliales proliférantes, ainsi que d'histiocytes. Parfois, cette prolifération est si forte que la structure normale de l'organe est partiellement ou totalement modifiée, et qu'il s'établit des foyers de nécrose, et, dans la rate, des infarctus anémiques de pression. Ici et là, on découvre des cellules géantes du type Langhaus.

« Les cellules atteignent souvent la capsule de tissu conjonctif sur le pourtour des ganglions, mais ne débordent jamais les frontières de l'organe et n'infiltrant jamais au voisinage.

« A l'intérieur de la capsule, dans le foyer osseux du tibia, on trouve les mêmes éléments cellulaires que dans les autres organes. Aucun signe d'ostéomyélite purulente, ou de kyste congénital. La cavité osseuse doit être considérée comme succédant à une prolifération locale intense des cellules réticulées, avec action anémiant et processus nécrotique sur la moelle osseuse et le squelette.

« **POUMONS.** — *Le poumon offre une structure nettement surprenante. En beaucoup d'endroits, les alvéoles sont : soit complètement pressés les uns contre les autres, soit confluent, emplis et dilatés par les mêmes grands éléments clairs mononucléaires, polygonaux, constituant des faisceaux, cordons ou amas, avec quelques hématies incluses, et donnant un aspect en mosaïque tout particulier. Entre ces amas cellulaires, le tissu conjonctif inter-alvéolaire est relativement riche en cellules. Rien à signaler sur les vaisseaux et les bronches. En d'autres places, les alvéoles présentent un exsudat fibrineux peu abondant, avec un mélange, sans signification, de leucocytes ou de lymphocytes, et sans grands éléments cellulaires.* »

L'auteur se demande si ces grandes cellules ont été amenées de la rate dans les poumons par les vaisseaux sanguins, ou bien si elles proviennent du voisinage immédiat. Il penche pour cette dernière hypothèse.

Diagnostic différentiel anatomo-pathologique.

L'auteur rejette successivement : la tuberculose, la syphilis, la lymphogranulomatose, la leucémie, la pseudoleucémie et le myelome, et, enfin, tout le groupe actuel des xanthomatoses (maladies de Gaucher, de Niemann-Pick, de Christian Schüller), et conclut à une hyperplasie généralisée des cellules du système réticulo-endothélial — d'étiologie probablement infectieuse. Il ignore si l'infection engendre directement l'hyperplasie, ou si celle-ci se produit par l'intermédiaire d'un trouble du métabolisme, de nature inconnue. Il ne faut pas non plus éliminer, à son avis, un trouble primitif possible du métabolisme.

OBSERVATION III

S. VAN CREVELD et F.-H. TER POORTEN : « *Réticulo-endothéliose infectieuse, localisée principalement dans les poumons, la moelle osseuse et le thymus* » (1935).

— « Une fille de 4 mois et demi est admise au Service des Enfants de la Clinique Propédeutique d'Amsterdam, le 3 mai 1934. Elle est la dixième enfant, née de parents sains. Sœurs et frères tous en bonne santé. Née à terme, et bien portante pendant les premiers mois de sa vie, à l'exception d'un écoulement purulent de l'oreille droite à partir de sa quatrième semaine. L'otite existe encore au moment de l'admission à l'Hôpital.

« L'enfant est amenée parce que la mère a remarqué, dix jours avant, que le bras droit remuait douloureusement et difficilement. Quatre jours après, elle observa le même symptôme dans la jambe droite. Le bébé n'avait pas de température et ne vomissait pas. On pensa tout d'abord que cet état était dû à un traumatisme, puis on envisagea la possibilité d'une poliomyélite. La radio du bras montra la formation d'un kyste dans la partie supérieure de la diaphyse humérale droite.

« C'est à ce stade que l'enfant est admise dans le service. Elle est calme et tousse un peu. Le crâne est légèrement bosselé ; la fontanelle antérieure a un diamètre d'un demi-pouce. Sous la bosse pariétale gauche, on note un petit espace mou, à bords épais. Le visage est enflé ; les yeux ne présentent aucune anomalie : pas d'exophtalmie, sclérotique normale. Les muqueuses de la bouche et de la gorge sont pâles. Des deux côtés du cou, quelques petits ganglions lymphatiques. On remarque quelques petits furoncles sur la poitrine.

« On sent le bord du foie à un travers de doigt au-dessous de la dernière côte. La rate est à peine palpable. Le bras et la jambe droits présentent des mouvements limités, et sont insensibles.

« Les réflexes sont normaux.

« On sent plusieurs petites glandes dans l'aisselle et, dans le bas du dos, quelques petits nodules situés probablement dans le tissu sous-cutané.

« A l'auscultation pulmonaire, quelques gros râles bronchiques disséminés.

« Les réactions de Pirquet et de Mantoux sont négatives. L'urine est normale, sans protéose de Bence-Jones, ni anomalie microscopique. Réaction de Wassermann négative.

« Le taux du sérum en calcium est normal. Teneur du sang normale en phosphate inorganique et azote non protéique. Taux du cholestérol légèrement augmenté (227 mmg. %). Glycémie à jeun normale. La courbe glycémique, après injection de glucose, ne présente pas de flèche anormale. L'examen bactériologique des selles et des urines est négatif. Dans le sang, au début de la maladie, légère leucocytose (10.200) avec 11,5 % de monocytes. Pas d'anémie définie.

« Pendant les premières semaines, pas de température.

« Un examen détaillé du squelette aux rayons X montre, en plus du kyste de la diaphyse de l'humérus droit, plusieurs lacunes membraneuses dans le crâne. Une radiographie de contrôle révèle qu'une de ces lacunes correspond

à la dépression palpable. Plus tard, on décèle une raréfaction kystique dans la 3^e côte gauche, et d'autres dans les épiphyses inférieures du fémur droit et du tibia gauche. Aux poumons, les rayons montrent des hiles chargés et quelques opacités dans les deux champs. La selle turcique est normale.

« Pendant l'hospitalisation, les écoulements des deux oreilles varient d'intensité, et on pratique par deux fois une paracentèse.

« On remarque, pendant quelques jours, une enflure de la joue droite. Derrière les deux oreilles, on sent quelques petits nodules, mais on ne peut déceler s'ils adhèrent à l'os sous-jacent.

« La température s'élève et reste le plus souvent haute après les deux premières semaines.

« Pendant l'hospitalisation, le nombre des zones de ramollissement augmente dans le crâne, et plus encore celui des lacunes visibles à la radiographie. La géode humérale s'accroît également et le cortex de l'os est de plus en plus envahi.

« A un stade plus avancé, les mouvements actifs et passifs des bras et des jambes deviennent presque normaux. La radio des poumons ne montre plus d'anomalies ; la dyspnée seule s'intensifie, mais, à l'auscultation, on ne trouve toujours que de gros râles bronchiques. L'aspect du corps reste normal. Le visage enfle un peu. La rate et le foie, et plus spécialement le foie, semblent plus gros au palper.

« Le 18 mai, on excise le nodule palpable derrière l'oreille gauche. On y trouve quelques cellules géantes et quelques cellules épithéliales, mais pas de B. K. Un diagnostic positif ne peut être porté.

« Les nodules du dos fournissent alors une nouvelle hypothèse pour le diagnostic. On les sent sur une longueur de 6 cm. au-dessus du pli interfessier. A la fin de mai, ils ont légèrement augmenté de volume, sont au nombre de trois, de consistance presque ferme, s'étendant sous la peau et adhérent à cette dernière. Un des nodules est enlevé, après anesthésie locale. L'examen microscopique montre qu'il appartient au groupe des adiponécroses sous-cutanées, de nature néoplasique, mais le rapport de cette nécrose avec le reste du tableau clinique (spécialement des géodes osseuses) resta obscur pour nous.

« Le 17 juin, l'état général est stationnaire, la température élevée, le teint pâle bien que le taux de l'hémoglobine soit encore de 57 %. La radio des poumons, le 14 juin, a montré de nombreuses petites infiltrations broncho-pneumoniques bilatérales et, en particulier, l'image du poumon droit semble indiquer la formation de petites cavités (structure alvéolaire).

« Le 18 juin, l'enfant meurt subitement.

« 2 heures 1/2 après la mort, on radiographie à nouveau le thorax et le crâne. On trouve un pneumo-thorax droit, et la radio du crâne montre que le nombre des géodes a considérablement augmenté.

« Notons enfin que l'on ne décèle jamais aucun B. K. dans l'estomac à jeun. L'inoculation au cobaye du liquide de lavage resta négatif, comme d'ailleurs l'hémoculture et un deuxième examen bactériologique des selles et des urines. La cholestérolémie avait, deux jours avant la mort, augmenté jusqu'à 596 milligrammes % avec un rapport normal entre la cholestérine libre et les esters de cholestérol. Le taux de lécithine du sang était normal, mais trop bas par rapport au cholestérol.

« *Résumé des faits cliniques :*

- Otite moyenne purulente double.
- Ostéite kystique généralisée avec géodes osseuses.
- Rachitisme.
- Micro-polyadénite.
- Hépatomégalie.
- Splénomégalie.
- Broncho-pneumonie ?
- Bronchiectasies ?
- Adiponécrose sous-cutanée de nature néoplasique.
- Pneumo-thorax enfin, ayant provoqué la mort ».

En vue d'expliquer les multiples lacunes osseuses, les auteurs discutent ensuite les possibilités suivantes : ostéite fibreuse généralisée — tumeur maligne — ostéite tuberculeuse kystique avec tuberculose des viscères — myélomatose — et enfin xanthomatose généralisée. C'est cette dernière hypothèse qu'ils retiennent tout d'abord, pensant à une maladie de Schüller Christian. Le fait du bon état général, de l'accroissement constant du taux du cholestérol dans le sang militent en sa faveur. Il a été décrit des cas de xanthomatose dans lesquels existent le développement rapide, aussi bien que la disparition rapide des lacunes membranueuses dans le crâne. Dans le cas présent, il n'avait pas été trouvé, par ponctions, de « cellules spumeuses », mais cela pouvait être un de ces cas, récemment rapportés, dans lequel les « cellules spumeuses », présentes au début de la maladie, avaient disparu plus tard, ou dans lequel le dépôt de cholestérol ou d'esters de cholestérol ne s'était pas généralisé. Et les auteurs ajoutent :

— « Pour répondre à ce diagnostic, on s'attendait à trouver, lors de l'autopsie, l'image macroscopique et microscopique qui est considérée comme typique de la xanthomatose généralisée, c'est-à-dire une hyperplasie extensive du S. R. E. dans la moelle osseuse, la rate, le foie, les ganglions lymphatiques — peut-être aussi dans les poumons — avec amas de cholestérol et d'esters de cholestérol (ROWLAND). Or, aucun amas de ce genre ne fut découvert.

« En ce qui concerne l'état du poumon et la naissance d'un pneumo-thorax, on peut invoquer soit une xanthomatose pulmonaire, soit un état indépendant de la xanthomatose et en relation avec la formation de cavités aériennes.

« Examinons maintenant les résultats de l'autopsie :

« THYMUS. — A sa place, on trouve une masse adhérente à la trachée, au péricarde et aux poumons. A la coupe, aspect granuleux, jaune grisâtre, avec des taches irrégulières, jaune opaque.

« CŒUR. — Normal. Pas d'épanchement péricardique. La trachée et les bronches ne sont pas rétrécies.

« GANGLIONS. — Mous et gonflés. Dans l'aisselle droite, quelques-uns montrent sur leur section une tache isolée, jaune grisâtre. Les autres sont rose-grisâtre et exempts de tuberculose. Le tissu lymphoïde de l'intestin est légèrement enflé, mais non ulcéré.

« La RATE est molle et pèse 45 grammes. Dans le FOIE (320 grammes), plusieurs nodules jaune grisâtre, ayant au plus 1 m/m. 5 de diamètre.

« Les AUTRES ORGANES du cou, du thorax et de l'abdomen sont normaux.

« L'examen du CRANE n'était pas autorisé.

« La MOELLE, dans le sternum, ne semble pas altérée. Dans la partie supérieure de l'humérus droit, elle s'est transformée en une masse opaque, jaune-grisâtre, molle, fragile, rigoureusement séparée de la moelle rouge, et présentant des taches jaune clair. Dans la 3^e côte gauche, aspect analogue.

« Enfant bien constitué — taille 67 cm. — poids 6 kg. 500. — Signes légers de rachitisme. Au sommet du crâne, on sent plusieurs zones molles, dont quelques-unes ont un diamètre de plus d'un centimètre.

« POUMONS. — A droite, pneumothorax avec léger épanchement fibrineux. Sur la surface extérieure et en coupe, nombreux nodules opaques, jaune-grisâtre, qui, lorsque plus grands qu'un millimètre, montrent une cavité centrale. Quelques-unes de ces cavités ont le volume d'un pois, et leur paroi est formée par une petite couche de la même masse solide, jaune-grisâtre, et non par le tissu pulmonaire comme c'est le cas dans l'emphysème alvéolaire. A plusieurs endroits, on découvre une communication entre ces cavités et une bronchiole.

« Le pneumothorax semble avoir été provoqué par l'éclatement de 2 à 3 vésicules à la base du poulmon droit ».

Et les auteurs concluent que ces résultats sont fort difficiles à interpréter. Le caractère nodulaire de l'infection fait penser à la tuberculose, mais il n'y a aucune preuve d'un foyer primaire dans les poulmons ou dans l'intestin. Ils pensent également à une tumeur maligne du thymus avec différentes métastases, mais l'examen histologique va leur apporter la solution du problème.

Examen histologique.

« POUMONS. — Les nodules pulmonaires sont constitués par des cellules ayant un protoplasme abondant, colorées faiblement par l'éosine, appelées pour cette raison « cellules pâles », une à dix fois aussi grande qu'un leucocyte, et avec un ou plusieurs noyaux ressemblant, par leur structure et par leur taille, aux noyaux de l'endothélium. Ces cellules sont entourées par de fines fibres du « réticulum », lesquelles se sont multipliées, par endroits, en larges faisceaux onduleux, se colorant en rouge par la méthode de VAN GIESON. Les très grandes cellules polynucléaires présentent souvent une phagocytose intense. Les plus petites sont entourées par une large infiltration de lymphocytes. Plusieurs nodules sont situés au milieu du parenchyme pulmonaire : les cellules proliférées se trouvaient dans le septum alvéolaire, qui était devenu beaucoup plus important du fait de cette prolifération, tandis que les alvéoles eux-mêmes sont recouverts d'un épithélium plus ou moins cubique, tel qu'on le voit dans la pneumonie chronique. La plupart des nodules, cependant, prennent naissance sur la paroi des vaisseaux et, principalement, des bronches, ce qui explique que ces dernières sont détruites et en partie obstruées sur une grande étendue.

« Au moyen de l'hyperpression gazeuse créée par la dyspnée, il est facile d'expliquer, à partir de ces découvertes, la formation des cavités qui, macroscopiquement, ressemblent à de l'emphysème alvéolaire. Le nouveau tissu semble être fragile et montre une prédisposition à la nécrose. Microscopiquement, les parois des cavités ne sont pas formées par le tissu pulmonaire, mais par des cellules ayant proliféré et dans lesquelles on voit parfois des débris d'épithélium bronchique.

« THYMUS. — Il ne reste plus qu'une très petite partie du tissu primitif. Le tissu de remplacement est constitué par des cellules identiques à celles trouvées dans les nodules pulmonaires, avec un foyer de nécrose.

« Enfin, petites étendues de proliférations cellulaires dans les *ganglions lymphatiques*, la *rate*, le *foie*.

« Dans la **MOELLE OSSEUSE** (sternum) : prolifération identique avec nécrose. Le reticulum, très fin, est uni à la paroi des vaisseaux. On constate une diminution des éléments myéloïdes, ainsi que la destruction de l'os.

« **AUTRES ORGANES.** — La glande thyroïde, le cœur, les capsules surrénales, les reins, le pancréas, le tissu lymphoïde de l'appareil gastro-intestinal sont normaux.

« La recherche du B. K., du spirochète pallida, et les colorations de Gram ont toujours été négatives.

« Dans l'examen histologique des cellules ayant proliféré, on ne trouva jamais d'amas de graisses ou de lipoïdes ».

**

Discussion des résultats pathologiques.

Les auteurs s'orientent vers le diagnostic de réticulo-endothéliose après avoir rejeté celui de xanthomatose, bien que « les lésions osseuses, surtout dans le crâne, se soient cependant produites suivant un processus similaire à celui d'une xanthomatose, c'est-à-dire une prolifération des cellules réticulaires de la moelle, envahissant et détruisant l'os.

Ils décrivent les « cellules pâles » comme dérivant de groupes de cellules existant dans différents organes et appartenant au S. R. E., notamment dans les **poumons** : les histiocytes des septa alvéolaires et du tissu conjonctif entourant les vaisseaux et les bronches. Et ils ajoutent à ce sujet :

— « Bien que plusieurs auteurs ayant traité des réticulo-endothélioses aient également découvert une prolifération cellulaire dans les poumons, notamment SIWE et GUIZETTI, une telle prolifération ne se montre nulle part avec un aspect aussi inhabituel que dans le cas présent.

« Il est vrai que SIWE affirme que les poumons, dans son cas, montrent un emphysème bulleux, mais la nature de cet emphysème ne ressort pas clairement de la description histologique. Ces différents aspects peuvent être expliqués par le point de départ de la prolifération cellulaire : dans le cas présent, la paroi bronchique ; dans d'autres, le septum alvéolaire ; dans celui de GUIZETTI, le tissu conjonctif interlobulaire. Dans ce dernier cas, les alvéoles environnantes furent probablement détruits, ceci étant la cause et l'explication de l'air trouvé dans le tissu cellulaire cervical, dans le médiastin antérieur, dans le tissu conjonctif du thymus et sous la plèvre viscérale.

« Une image similaire des poumons n'a été décrite que par APPERT, GIRARD et RAPPOPORT (Bull. Soc. de Pédiat. de Paris - 1929 - III - 174) chez un enfant de 7 ans. Ici, ce qui ressemblait aux bulles d'emphysème était provoqué par la destruction des parois bronchiques par une syphilis congénitale ».

Au point de vue diagnostic étiologique, les auteurs écartent celui d'une tumeur, suggéré par l'examen macroscopique, mais réfuté par l'examen microscopique. Ils considèrent ce cas de réticulo-endothéliose

comme une réaction à une excitation, « une réponse proliférative à un agent infectieux ». Ils s'appuient sur le fait qu'une autre forme de réaction, réaction exsudative sous forme d'infiltration cellulaire banale, fut trouvée dans les poumons, le foie, les ganglions lymphatiques.

Considérations générales.

Après avoir étudié les différents cas de réticulo-endothélioses publiés jusqu'au jour de leur observation, et éliminé la maladie de Niemann-Pick et celle de Schüller Christian, VAN CREVELD et TER POORTEN insistent sur l'idée qu'une **base infectieuse** doit être la cause de la prolifération du S. R. E. A l'appui de cette conception, ils invoquent les résultats de l'examen pathologique ainsi que le tableau clinique : otite moyenne précédant et accompagnant la maladie — température élevée — leucocytose. Les cultures et les recherches bactériologiques furent cependant négatives.

Après avoir qualifié l'aspect des poumons de « vraiment extraordinaire », ils classent leur cas comme « tout à fait inhabituel » à cause des altérations osseuses étendues.

— « Il est remarquable, ajoutent-ils, que ces altérations, de même que celles trouvées dans les cas de GUIZETTI, SIWE, FOOT et OLCOTT, aient été associées à une très grande destruction du tissu du thymus, causée par la prolifération réticulo-endothéliale.

« Est-ce là une coïncidence remarquable, ou y a-t-il quelques relations entre l'intensité des altérations osseuses, situées très souvent près des épiphyses, et l'absence d'une influence des hormones, laquelle, comme cela est admis actuellement, est exercée par le thymus sur le développement des os ?

« Peut-être la maladie dont nous discutons est-elle une affection spécifique, avec affinité particulière pour le thymus ?

« Actuellement, on ne peut répondre définitivement à ces questions, mais, en tout cas, il n'y a aucune raison de conclure à un trouble primaire du métabolisme, comme c'est le cas dans les lipoidoses. Et on ne doit pas donner trop d'importance à l'augmentation du taux du cholestérol dans le sang, peu avant la mort ».

OBSERVATION IV

(Personnelle)

Julien MARIE, E. NORMAND, R. MALLET et J. SALET : « *La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson. Variété clinique nouvelle de Réticulo-Endothéliose* » (1941).

— « Guy AU..., né le 16 février 1940, est admis dans notre service, à l'âge de 8 mois 15 jours, pour une crise dyspnéique alarmante, accompagnée de cyanose.

« Cet enfant est né à terme, pesant 3 kg. 100. La mère, âgée de 26 ans, est bien portante, et les réactions de Bordet-Wassermann, de Kahn, de Meinicke sont négatives dans le sérum sanguin. L'anamnèse révèle que, dès les premières semaines, l'enfant suffoquait de temps en temps pendant ses promenades et que le pourtour des lèvres était souvent bleuâtre. Le nourrisson tétait très bien, mais il reprenait souvent son souffle, et la mère indique qu'il faisait environ deux mouvements respiratoires pour une succion. Vers l'âge de six mois, la respiration de l'enfant paraît nettement anormale : elle était toujours courte et rapide.

« C'est à l'âge de quatre mois qu'apparaît l'éruption cutanée. Cette éruption était constituée par des petits éléments siégeant sur l'abdomen. Il se serait écoulé de ces éléments un liquide jaunâtre, comme du miel. Quinze jours plus tard, à l'occasion d'un court épisode qualifié de bronchite par le médecin, l'application d'enveloppements sinapisés entraîna une recrudescence de l'éruption. En même temps, une otite avec écoulement unilatéral fut constatée. Depuis cette date, l'enfant, qui pèse 6 kg. 400 à six mois, ne prend plus de poids.

« De 5 à 8 mois, l'éruption du tronc persiste, mais surtout les troubles respiratoires s'aggravent, et le 30 octobre une dyspnée intense avec cyanose nécessite l'admission d'urgence à l'hôpital.

« *Examen du 30 octobre.* — On constate essentiellement trois ordres de symptômes : une éruption spéciale, un syndrome respiratoire évoluant sans fièvre, une hypotrophie modérée accompagnée de quelques troubles digestifs.

« *La dermatose* que présente cet enfant est remarquable par sa topographie et par son aspect. Elle siège presque uniquement sur le tronc : toute la face antérieure du thorax et de l'abdomen est criblée d'éléments. Elle envahit de la même façon les régions latéro-thoraciques et atteint presque tout le dos, de la nuque aux crêtes iliaques. Les plis axillaires et inguinaux sont envahis, mais l'éruption s'arrête net à leur niveau. Par contre, une série d'éléments passent en bretelle sur les épaules et un certain nombre sont disséminés sur le cuir chevelu et dans les plis rétro-auriculaires. Les membres, la face, le siège, les muqueuses sont totalement respectés.

« Cette éruption confluente est formée de plusieurs sortes d'éléments, tous papuleux.

« *a)* Les plus nombreux sont constitués par une petite croûte arrondie, saillante, sèche, brunâtre, qui s'enlève facilement et laisse au-dessous d'elle une peau fine, rougeâtre, entourée d'un léger liseré de desquamation.

« *b)* Un deuxième élément, moins fréquemment rencontré que le précédent, est représenté par une petite papule purpurique de 2 m/m. de diamètre, arrondie, légèrement squameuse.

« c) Enfin, certains éléments gris rougeâtre sont uniquement papuleux et s'effacent à la pression.

« d) Dans le pli de l'aisselle, il existe un élément linéaire de 1,5 cm. de longueur, croûteux, exubérant, tout à fait sec. L'aspect du pli inguinal est identique, mais la croûte y est moins épaisse. L'ensemble du pli présente un caractère desquamatif et purpurique.

« e) Sur le cuir chevelu, les éléments sont beaucoup plus clairsemés. Ils sont représentés exclusivement par des éléments croûteux, arrondis ; la croûte est plus fine que celle des éléments cutanés.

« Cette dermatose est légèrement prurigineuse au niveau de la paroi abdominale. L'impression visuelle fournie par l'ensemble de l'éruption du tronc est assez comparable — moins la rougeur diffuse — à celle que donne un enveloppement sinapisé qu'on vient de retirer et dont les grains de farine de moutarde collés sur la peau représenteraient l'élément principal, papuleux, brunâtre de la dermatose que nous tentons de décrire.

« Le syndrome pulmonaire est représenté par des signes fonctionnels de gêne respiratoire. En effet, la tachypnée est frappante (88 respirations par minute) ; elle s'accompagne de battements des ailes du nez et d'un léger tirage sus-sternal. La cyanose est nette, la toux rare, de caractère quinteux, mais de courte durée et sans reprise. L'examen stéthacoustique, poursuivi avec ténacité, est décevant : aucune différence de sonorité n'est appréciable, aucun souffle ni râle n'est constaté.

« L'état général de l'enfant est assez bon ; il ne pèse plus que 5 kg. 760. Enfin, fait important, la température du nourrisson, mesurée par la mère de temps en temps pendant la longue durée de la maladie, fut toujours trouvée normale. Dans le service, la température, expliquée par une otite catarrhale, atteint 37°9 les deux premiers jours, puis redevient normale dès le troisième jour, pour demeurer stable autour de 36°8-37°2. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

« Nous sommes fort gênés, après l'examen de ce nourrisson, pour reconnaître la nature de la dermatose et de l'affection respiratoire dont il est atteint.

« Du 2 au 13 novembre, de nombreux examens complémentaires sont pratiqués. La cuti-réaction est négative. L'héogramme montre une légère leucocytose avec polynucléose, sans anémie : globules rouges, 4.900.000. Hémoglobine 80 %. Globules blancs : 12.000. (Poly. neutro, 75 ; poly. éosino, 1 ; mono, 4 ; lympho, 18. Cellule de Turck, 1.)

« La radiographie pulmonaire révèle un aspect particulier des poumons. On constate une diminution de la transparence de la totalité des deux champs pulmonaires ; cette opacité est suffisamment dense pour rendre indistincts les contours du cœur, les ombres des artères pulmonaires et leurs ramifications péripédiculaires. Cette opacité diffuse prédomine aux bases et dans la moitié interne.

« La radioscopie pulmonaire montre « une obscurité dense, mais non homogène, de la presque totalité des deux champs pulmonaires. La disposition de ces opacités n'est pas centrée autour des ombres vasculaires du hile comme dans la stase veineuse cardio-rénale ; elle est plus étendue dans le parenchyme, quoique plus dense aux deux bases. Le jeu diaphragmatique est très diminué, l'amplitude ne dépassant pas un centimètre de course tant en inspiration qu'en expiration. Le cœur n'est pas augmenté de volume (M. MIGNON).

« Cet aspect radiologique évoque celui d'un œdème pulmonaire infectieux. Mais la clinique n'est nullement celle du syndrome décrit par MM. Robert DEBRE et SEMELAIGNE. Nous rejetons donc cette hypothèse et nous nous orientons vers le diagnostic de maladie de BESNIER-BOECK du nourrisson.

« La situation demeure inchangée pendant ces onze jours. La température, prise toutes les trois heures, est normale, entre 36°8 et 37°2. Le poids augmente et passe de 5 kg. 580 le 7, à 5 kg. 875 le 12.

« Le 13 novembre, un fait nouveau est constaté : l'enfant tient la jambe gauche fléchie sur la cuisse, la cuisse fléchie sur le bassin. L'extension du membre inférieur provoque des cris violents. L'examen local est complètement négatif. Les radiographies de la totalité du squelette sont normales.

« Le 16 novembre, brutalement, la situation s'aggrave. A 3 heures du matin, l'enfant est très gêné pour respirer ; à 10 heures la dyspnée est extrême, avec cyanose, tirage, suffocation imminente. On découvre un emphysème sous-cutané discret à la base du cou. L'enfant meurt à 11 h. 15.

« Environ une demi-heure après la mort, notre collègue DUPERRAT a bien voulu examiner la dermatose présentée par cet enfant. Il confirme notre description et précise l'existence de micro-papules, à peine infiltrées, légèrement surélevées, dont les bords sont assez nets, ne présentant pas de réseau.

**

« En résumé, nous constatons chez un nourrisson de 8 mois un syndrome cutané et pulmonaire particulier. La dermatose, apparue à l'âge de 4 mois, intéresse essentiellement le tronc. Les éléments éruptifs sont représentés par des micro-papules confluentes, recouvertes souvent d'une croûte brune, et par des éléments purpuriques. Le syndrome radio-clinique pulmonaire se traduit par une riche sémilogie fonctionnelle avec tachypnée, tirage léger, cyanose ; par l'absence de signes stéthacoustiques ; par un aspect radiologique particulier, d'opacité diffuse, non homogène, de la totalité des deux champs pulmonaires. Pendant toute la durée de notre observation, l'enfant est apyrétique ; son hypotrophie est modérée et il prend 400 gr. de poids pendant les 15 jours d'hospitalisation. Puis, brusquement, la gêne respiratoire devient extrême ; on constate un emphysème sous-cutané de la base du cou et l'enfant meurt, en asphyxie, d'emphysème médiastinal. La durée apparente de la maladie fut de quatre mois et demi.

Étude anatomique.

« Après résection du plastron sterno-costal, on constate l'existence d'un emphysème médiastinal avec nombreuses bulles gazeuses distendant les mailles graisseuses du pédicule vasculaire médian et de la face antérieure du péricarde.

« **POUMONS.** — Leur aspect est spécial : la presque totalité de la surface pulmonaire présente une teinte rouge lilas. Seuls persistent quelques rares îlots de coloration jaune rosé, au niveau desquels le parenchyme a conservé sa crépitation normale. A la surface des poumons font saillie plusieurs bulles d'emphysème sous-pleural, du volume d'un grain de mil à celui d'un grain de raisin. Le poumon droit pèse 125 gr. Il présente une série de bulles d'emphysème distendant la partie interne de la petite scissure. Il semble que la rupture d'une de ces bulles ait déterminé l'emphysème interstitiel sous-pleural, puis médiastinal. D'autres bulles parsèment la face externe du lobe supérieur et la face diaphragmatique du lobe inférieur.

« Le tissu pulmonaire, rouge foncé, est densifié et, à la coupe, paraît lobulé, homogénéisé. La surface de section est légèrement irrégulière et grenue. Le bloc lobaire ne s'affaisse pas et il ne s'écoule spontanément ni sang, ni sérosité par les vaisseaux et les bronches de la tranche de section. Quelques rares

Ilots de poumon sain, souples, crépitants, rosés; demeurent absolument isolés au sein du tissu hépatisé. Une petite parcelle de ce tissu rosé surnage. Un fragment prélevé en pleine zone lilacée va au fond de l'eau, même après malaxation. Le poumon gauche pèse 120 gr. Après fixation pendant 15 jours dans une solution formolée à 10 pour 100, M^{me} GYSIN a préparé une coupe de tout le poumon, monté en boîte de Pétri, suivant la technique de M. Armand DELILLE. Cette coupe permet une étude macroscopique plus précise.

« Le fait essentiel est l'existence d'une infiltration de la presque totalité du poumon; tantôt cette infiltration s'étend sur une large plage, et sa couleur devenue jaunâtre rappelle un peu celle de la pneumonie caséuse; tantôt elle paraît découpée en petits ilots réalisant assez bien l'aspect de tubercules miliaires. La surface de ce tissu d'infiltration est criblée de nombreuses cavités, les plus petites du diamètre d'une tête d'épingle, les plus grosses du volume d'un pois. De petites enclaves de tissu pulmonaire sain sont reconnaissables, perdues au milieu de l'infiltration diffuse. Enfin, un certain nombre de bulles emphysémateuses soulèvent la plèvre viscérale. Nous proposons de dénommer cette lésion macroscopique particulière, faite d'infiltration diffuse, de multiples petites cavités et de bulles emphysémateuses sous-pleurales, la pneumo-réticulose bulleuse.

« Les ganglions médiastinaux sont assez gros et très rouges. Le thymus n'est pas appréciable. Le cœur pèse 35 gr. et ne présente aucune malformation. Le foie (300 gr.), la rate (45 gr.), les reins (50 gr.) sont normaux. Les ganglions mésentériques sont assez volumineux et nombreux. Le pannicule adipeux abdominal, la graisse préthoracique et périrénale sont très réduits. Le larynx et la trachée sont normaux. L'estomac présente une paroi assez épaisse et dont les plis sont bien dessinés. Le cerveau paraît normal. Nous n'avons pas examiné le système osseux, ni la moelle osseuse.

Etude histologique.

1°) POUMONS. — De très nombreux fragments ont été prélevés: l'image histologique est partout identique. Les voies aériennes sont normales jusqu'aux bronchioles acineuses; ces dernières sont fréquemment encombrées de cellules desquamées, de quelques globules rouges et de leucocytes. Sur des étendues très grandes, les cavités aériennes ont totalement disparu, comblées par des bourgeons et des plages d'un tissu formé de cellules soutenues dans une très mince trame réticulée. Ces cellules se rapprochent comme volume d'un endothélium mobilisé. Cependant, le volume et la forme de ces éléments peuvent varier; les uns sont munis d'un noyau arrondi; dans d'autres, il est ovoïde ou un peu allongé; quelques-uns sont fripés, parfois bourgeonnants, rarement multiples; leur chromatophilie est moyenne, les poussières chromatiniennes sont assez abondantes, les nucléoles rares. Le cytoplasme neutrophile de ces éléments est inégal; assez abondant pour les plus volumineux, auxquels il donne une forme arrondie ou polygonale. Il est à peine esquissé, mal limitable pour les autres. Un très petit nombre de leucocytes mono ou polynucléés sont mélangés à ces éléments.

« Ces cellules semblent bien se développer aux dépens des parois alvéolaires qui s'épaississent, diminuant la lumière aérienne qui n'est souvent plus représentée que par un minime conduit arrondi ou allongé. Ce dernier disparaît totalement pour laisser des champs parfois étendus d'un tissu compact, rigide, creusé de quelques trous ou cavités arrondis représentant le reste de l'arbre aérien dans ces régions.

« Il faut cependant noter dans ce tissu que la trame élastique alvéolaire est reconnaissable, que les vaisseaux capillaires sont congestionnés, dilatés par

le sang, et qu'ils forment des festonnements parfois très accusés, que les fentes aériennes persistantes sont souvent tapissées d'épithéliums cubiques bas. Ces épithéliums très vivants, plus élevés, se retrouvent à la surface des bronchioles acineuses, celles-ci bien dessinées par leur armature élastique. Les bronches musculueuses sont intactes, le réseau vasculaire est normal.

« En dehors des petites cavités arrondies signalées dans ce tissu privé d'air, il s'est formé par places des ectasies dont les plus grosses auraient pu contenir un petit pois. Certaines de ces bulles emphysémateuses soulèvent la paroi pleurale très amincie et font saillie dans la cavité ; ces bulles sont dues à l'allongement et à l'usure des parois alvéolaires. A la surface interne de la paroi de certaines de ces colonnes d'air, passant dans le tissu densifié, on trouve de petits caillots sanguins peu riches en leucocytes.

« La plèvre est, par endroits, un peu épaissie et congestionnée. On ne trouve dans ces poumons aucun foyer inflammatoire ancien ou récent, ni aucun élément mortifié.

« L'aspect, la constitution de ces lésions permettent de conclure à l'existence d'une réticulo-endothéliose, étendue à une grande partie de l'appareil alvéolaire, l'arbre bronchique supérieur étant normal ».

2°) PEAU. — Elle apparaît tapissée par une couche épidermique normalement constituée, mais soulevée, amincie par de petits amas nodulaires, arrondis ou étalés, plus ou moins volumineux, logés dans le derme papillaire. L'examen histologique de ces nodules permet aux auteurs de conclure à l'existence d'une réticulose du derme papillaire.

3°) GANGLIONS. — Plusieurs ganglions ont été examinés. Les uns sont simplement congestionnés. Les autres, prélevés au niveau du mésentère apparaissent assez profondément bouleversés, infiltrés par des amas nodulaires plus ou moins volumineux. Le caractère histologique de ces amas oblige également à conclure à l'existence d'une réticulose ganglionnaire par prolifération intense des histiocytes. La recherche très poussée des B.K. est restée négative.

4°) AUTRES ORGANES. — Les reins, le foie, la rate, les surrénales, la thyroïde, les testicules, l'épididyme, l'estomac, le cerveau, les méninges, l'hypophyse sont normaux.

Grâce à cette étude histologique, les auteurs sont en mesure d'affirmer que toutes les lésions intéressent exclusivement le tissu réticulo-endothélial. Et ils ajoutent :

— « Ce processus morbide, dénommé réticulo-endothéliose, est caractérisée dans notre observation par l'importance des deux localisations cutanée et pulmonaire. Des centaines de micro-papules — véritables « réticulides » — criblaient le tronc et, avec une moindre confluence, la nuque et le cuir chevelu. Mais surtout la lésion pulmonaire est remarquable par la prolifération intense du tissu conjonctif. Ces formations envahissent la presque totalité du système alvéolaire, réalisant une sorte de tissu nouveau qui comble les alvéoles, trouble la circulation de l'air, emprisonne des colonnes aériennes et semble entraîner la formation de ces multiples petites cavités intrapulmonaires et de ces bulles emphysémateuses, dont l'une, par sa rupture, a déterminé l'emphysème médiastinal auquel a succombé l'enfant.

« Une telle efflorescence cutanée jointe à un pareil bouleversement du tissu pulmonaire nous ont fait envisager formellement la possibilité d'une néoplasie conjonctive, d'une réticulo-sarcomatose cutanée et pulmonaire. Et cependant l'absence de tumeur initiale, l'absence de caractères de malignité nucléaires et cellulaires nous ont permis de maintenir le diagnostic de réticulo-endothéliose. Les caractères cliniques, joints à l'absence dans les éléments cellulaires histiocytaires de toute substance de surcharge, autorisaient à rejeter totalement les réticulo-endothélioses appartenant à ce type.

« Par contre, l'association d'une dermatosé et d'un syndrome pulmonaire radiologique, l'évolution lente de ce complexe clinique apyrétique, la tolérance relative du nourrisson, constituaient un groupement de faits qui obligeait à évoquer la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN. Ce fut l'étude histologique qui nous permit de rejeter définitivement ce diagnostic. En effet, les lésions de la peau et des poumons sont différentes de celles observées dans la maladie de BESNIER-BOECK. Les lésions cutanées de notre cas sont limitées et superficielles, siégeant dans la région papillaire du derme. Non seulement la topographie et l'étendue de la lésion diffèrent de celles de la maladie de BESNIER-BOECK, mais surtout l'élément épithélioïde si caractéristique de toutes les localisations de la lymphogranulomatose de SCHAUmann fait entièrement défaut. La même remarque s'applique à l'histologie de la lésion pulmonaire.

« Ainsi, la maladie de BESNIER-BOECK n'était pas responsable du syndrome cutané et pulmonaire que nous avons observé, mais son évocation clinique nous fut précieuse. En effet, la maladie présentée par notre nourrisson est également une réticulo-endothéliose, comme le démontre l'étude histologique. Elle réalise parfaitement « ce processus prolifératif des cellules réticulo-endothéliales, sans production de tumeur » (OBERLING). Mais ce cadre, encore mal connu, comprend des faits cliniques disparates, relevant probablement d'étiologies différentes, et ne présentant comme lien commun qu'une constante histologique, à savoir la prolifération du conjonctif histiocytaire de certains tissus ou viscères ».

Cependant les auteurs pensent que leur observation appartient au groupe des réticulo-endothélioses infantiles, et affirment qu'aucune observation publiée jusque là n'est comparable à la leur, surtout en ce qui concerne l'apyrécie totale de la maladie, la bonne tolérance du nourrisson et l'exclusivité clinique de l'atteinte des territoires cutanés et pulmonaires du conjonctif histiocytaire. Rien des symptômes rappelant ceux d'une septicémie ou d'une leucémie aiguë et se retrouvant dans « la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne » si bien individualisée et décrite en 1941 par J. CATHALA et P. BOULANGER. Les signes cliniques se résument ici à cette éruption particulière du tronc et à ce syndrome dyspnéique tardif, expliqué seulement — mais avec quelle netteté — par la radiographie pulmonaire.

Au point de vue étiologique, et en ce qui concerne leur observation, les auteurs écartent la cause infectieuse invoquée par GUIZETTI, OBERLING et GUERIN, et par VAN CREVELD et TER POORTEN pour les réticulo-endothélioses infantiles.

— « Certains traits, disent-ils, permettent aisément de prendre la position opposée : l'apyrécie permanente, la tolérance de l'enfant à la diffusion des lésions, l'absence de tout caractère inflammatoire histo-pathologique, sont des arguments aussi probants.

« Et pour certains cas qui, comme le nôtre, frappent des nourrissons presque dès la naissance, pourquoi ne pas évoquer l'hypothèse d'un processus non infectieux ? N'est-ce pas un trouble embryonnaire portant sur le développement ou la nutrition du conjonctif histiocytaire qui serait responsable de sa croissance exubérante dans certains viscères ? Pour ce qui concerne la pneumo-réticulose bulleuse, ne peut-on soupçonner un trouble post-natal du développement du système alvéolaire, dans lequel le tissu mésenchymateux joue un rôle si important (DUBREUIL, POLICARD) ? ».

Et en concluant, JULIEN MARIE, E. NORMAND, R. MALLET et J. SALET, définissent à partir de leur étude une variété clinique nouvelle de réticulo-endothéliose du nourrisson : « La réticulose histiocytaire apyrétique à évolution lente », intéressant le conjonctif histiocytaire de la peau et du poumon, et caractérisée par une éruption de réticulides et par les signes fonctionnels et radiologiques de la « Pneumo-réticulose bulleuse ». Cette variété dermatologique et pulmonaire simule la tuberculose, la maladie de BESNIER-BOECK et la réticulo-sarcomatose cutanée.

CHAPITRE III

L'ATTEINTE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL PULMONAIRE DANS LES RÉTICULOSES

Dans les cas, publiés jusqu'ici, de réticulo-endothélioses, les quatre observations que nous avons rapportées ne sont pas les seules à mentionner une atteinte des poumons.

Nous avons trouvé également des phénomènes d'hyperplasie du S. R. E., plus ou moins typiques, dans les cas des auteurs suivants :

1°) SCHULTZ, WERMBTER et PUHL (1924). — Fille de deux ans et demi. Dans le parenchyme pulmonaire on trouve des amas de grandes cellules à noyaux clairs, irréguliers, assez gros, à protoplasme abondant, acidophile, contenant souvent des cellules et des pigments phagocytés. Fréquemment, cellules géantes à plusieurs noyaux. Ces cellules se trouvent dans les mailles d'un réticulum et sont donc des cellules réticulaires proliférées. Au centre des amas cellulaires, et par place, petites zones de nécrose.

2°) TERPLAN (1930). — Enfant d'un an. Dans les lobes pulmonaires : prolifération diffuse du réticulum ; cellules arrondies ou polygonales, noyaux pâles à contours nets, pauvres en chromatine, nucléole net. Parfois cellules géantes avec un ou plusieurs noyaux très pâles, de forme variable, et avec de grosses vacuoles. Dans les cellules proliférées : oxydase réaction négative, pas d'hémosidéridine.

3°) NORDENSON (1933). — Femme de 65 ans. Les alvéoles pulmonaires sont envahies, par place, par de larges cellules translucides, à gros noyaux clairs avec un ou deux nucléoles, ronds ou allongés et irréguliers. Protoplasme en quantité variable, tantôt granuleux, plus rarement tout à fait clair, souvent vacuolé.

4°) SCOTT et ROBB SMITH (1939). — Homme de 41 ans. Dans les poumons un nodule sous-pleural — outre une broncho-pneumonie droite — est constitué par des cellules réticulaires proliférées. Les parois alvéolaires sont épaissies par une prolifération de cellules réticulaires et de lymphocytes. Les alvéoles sont remplies de phagocytes.

Ces quatre derniers cas appartiennent au groupe des « réticuloses histiocytaïres aiguës malignes leucémiformes » avec purpura, fièvre, intumescences ganglionnaires, hépatique et splénique, avec anémie et atteinte rapide de l'état général — mort dans un court délai. Les signes cliniques pulmonaires sont nuls ou se bornent à une légère dyspnée. Les comptes rendus des autopsies ne mentionnent généralement que des aspects de pneumonie ou de broncho-pneumonie plus ou moins étendus.

Le processus d'hyperplasie du S. R. E. semble être borné à une atteinte relativement légère du tissu pulmonaire. Nous pensons que le tableau anatomo-pathologique de la « Pneumo-Réticulose Bulleuse » doit être l'aboutissement logique d'un tel processus. Il n'a pas eu ici, la possibilité de se réaliser pleinement soit à cause de l'âge du sujet (théorie embryologique) — ou de sa mort prématurée par atteinte prédominante d'un autre appareil essentiel à la vie — ou enfin d'une réponse inachevée, et de cause inconnue, des éléments réticulo-endothéliaux locaux.

CHAPITRE IV

LA PNEUMO-RÉTICULOSE BULLEUSE

Abordons maintenant le tableau de la Pneumo-Réticulose-Bulleuse tel qu'il se dégage des observations que nous avons rapportées.

Description clinique

a) **Observation I.** — Pas de tuberculose dans la famille, ni dans l'entourage. Au début, toux légère. Au sommet gauche : submatité, rudesse du murmure vésiculaire, sans souffles de voisinage. Puis respiration rude et quintes de toux. Enfin, respiration saccadée, dyspnée et cyanose progressives, apparition d'un emphysème sous-cutané cervical et mort rapide.

Radiographie : diminution de la transparence au sommet droit et à la base gauche.

b) **Observation II.** — Pas de tuberculose dans la famille, ni dans l'entourage. Ne signale rien de particulier au point de vue pulmonaire. Cuti-réaction à la tuberculine négative. L'aspect clinique général au moment de la mort est mal précisé.

c) **Observation III.** — Au début, toux légère avec quelques gros râles bronchiques disséminés. Dyspnée allant s'intensifiant.

Radiographie : hiles chargés avec quelques opacités disséminées dans les deux champs, mais s'estompant rapidement. Après cinq semaines d'hospitalisation, une nouvelle radiographie montre de nombreuses petites infiltrations broncho-pneumoniques (?) bilatérales et l'image du poumon droit semble indiquer la formation de petites cavités (structure alvéolaire). Une radiographie post-mortem découvre un pneumothorax droit, cause de la mort. A plusieurs reprises, absence de B. K. dans l'estomac à jeun. L'inoculation au cobaye du liquide de lavage est négative.

d) **Observation IV.** — Une crise dyspnéique alarmante, avec cyanose marquée, entraîne l'hospitalisation. Anamnèse : dès les premières semaines l'enfant suffoque de temps en temps ; le pourtour des lèvres est souvent bleuâtre. Reprend souvent son souffle en tétant. Respiration courte et rapide en permanence à six mois.

A l'admission, à huit mois, tachypnée à 88 avec battements des ailes du nez, léger tirage sus-sternal. Cyanose nette. Rares quintes de toux. Examen stétacoustique négatif. Cuti-réaction négative.

Radioscopie : obscurité dense, non homogène, de la presque totalité des deux champs pulmonaires, plus dense aux deux bases. Jeu diaphragmatique diminué.

Radiographie : diminution de la transparence de la totalité des deux champs, surtout dans leur partie interne et aux bases.

Seize jours après l'admission, aggravation brusque : dyspnée extrême, cyanose, tirage, suffocation imminente. Emphysème sous-cutané discret à la base du cou et mort rapide.

En résumé : le syndrome pulmonaire se traduit exclusivement au point de vue clinique par des signes fonctionnels : dyspnée, cyanose, toux quinteuse brève et peu importante — et des signes radiologiques : diminution de la transparence et opacité variables ayant évoqué, dans l'observation IV, l'aspect d'un œdème pulmonaire infectieux.

Nous n'avons pas fait mention, à dessein, des réactions thermiques observées. Dans les trois premiers cas on peut penser que la température est provoquée par l'atteinte généralisée et l'allure infectieuse et aiguë du processus d'hyperplasie réticulaire. Mais la Pneumo-Réticulose-Bulleuse semble, par elle-même, apyrétique (observation IV).

Il n'y a pas d'expectoration particulière, d'ailleurs d'étude difficile chez les jeunes enfants. Le syndrome ne semble pas retentir sur le poulx et le cœur, sauf au moment de la complication mécanique entraînant la mort.

Tous les malades atteints sont des nourrissons ou de très jeunes enfants. Nous n'avons trouvé aucune description typique de Pneumo-Réticulose-Bulleuse chez l'adulte.

MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES

Ce qui peut être rapporté, en propre, à l'atteinte pulmonaire dans les diverses observations est impossible à préciser.

Néanmoins, on peut penser que la Pneumo-Réticulose-Bulleuse ne donne pas d'anémie définie, mais simplement une légère leucocytose (respectivement ici de 15.300 — 12.500 puis 8.990 — 10.200 et 12.000) avec polynucléose (observations II et IV) ou lymphocytose (observations I et III).

Cette leucocytose peut être rapportée, dans nos observations, à l'existence de foyers suppurés locaux (otites) ou semble accompagner toute réaction proliférative du S. R. E. à quelque secteur qu'elle appartienne.

EVOLUTION

Durée de l'évolution totale :

Observation I : 20 jours. Mort par emphysème médiastinal et cervical.

Observation II : 3 mois. Mort subite.

Observation III : 2 mois. Mort par pneumothorax.

Observation IV : 9 mois. Pratiquement, syndrome pulmonaire progressif depuis la naissance. Mort par emphysème médiastinal et cervical.

La rapidité de l'évolution dans les trois premières observations semble due à l'allure aiguë du processus de réticulose et à l'atteinte massive et généralisée de nombreux appareils.

La Pneumo-Réticulose-Bulleuse pure paraît, au contraire, évoluer plus lentement, mais inexorablement, vers la mort (observation IV). Il n'est fait nulle part mention d'essais thérapeutiques.

AUTOPSIE

Les comptes-rendus très insuffisants et très sommaires des observations I et II ne peuvent être retenus ici. D'après les observations III et surtout IV où les descriptions macroscopiques sont très précises l'aspect anatomique type semble être le suivant :

La surface pulmonaire présente une teinte rouge lilas sur de plus ou moins grandes étendues. Ailleurs, le parenchyme est jaune rosé et conserve sa crépitation normale. A la surface des poumons, font saillie des bulles d'emphysème sous-pleural, de volume variable (grain de mil à grain de raisin) et dont la rupture peut déterminer de l'emphysème interstitiel sous-pleural puis médiastinal — ou un pneumothorax — complications mécaniques entraînant la mort (1).

Le tissu pulmonaire, rouge foncé, est densifié et paraît à la coupe lobulé, homogénéisé. La surface de section est légèrement irrégulière et grenue. Le bloc lobaire ne s'affaisse pas, et il n'y a pas d'œdème.

La prolifération réticulaire constitue une infiltration rouge ou jaune

(1) Indiquons en effet que, à la suite de la brèche alvéolaire, l'hyperpression gazeuse réalisée par la dyspnée, va expulser l'air au travers des tissus par un jeu de « coup de pompe ». Elle crée la fuite de cet air, aide à l'agrandissement de la brèche et entretient la béance.

Cet air atmosphérique fuse d'abord dans le tissu interstitiel interalvéolaire, puis dans le tissu conjonctif interlobulaire sous-pleural. Il remonte ensuite, le long des bronches, de la plèvre viscérale dans le médiastin, s'y épanouit en s'y comprimant, gagne enfin la région cervicale en violant l'aponévrose cervicale moyenne. Il fuit ainsi par le haut, par la soupape de sûreté des aponévroses cervicales qui fonctionne, à sens unique, de dedans en dehors (GATELLIER).

La mort est due essentiellement à la stase veineuse consécutive à l'aplatissement des veines jugulaires, caves supérieures et pulmonaires, par hyperpression de l'air.

Le cœur droit est mis hors circulation par compression gazeuse.

grisâtre, incluse dans un parenchyme sain, souple, crépitant, rosé, et persistant en plus ou moins grande quantité suivant l'étendue du processus d'hyperplasie. Ce tissu d'infiltration peut se présenter sous forme de plages, d'îlots, de granulations ou de nodules, de dimensions variables (tête d'épingle à grosseur d'un pois) ne donnant pas de liquide à la pression, et montrant souvent une cavité centrale. Cette cavité commune parfois avec une bronchiole.

Le nouveau tissu va au fond de l'eau, même après malaxation. Il semble être fragile et montre une prédisposition à la nécrose.

LES DESCRIPTIONS HISTOLOGIQUES

Elles concordent sur les faits principaux suivants :

Les voies aériennes sont normales jusqu'aux bronchioles acineuses. Ces dernières sont fréquemment encombrées de cellules desquamées, de quelques globules rouges et de leucocytes.

Sur des étendues variables la structure alvéolaire disparaît totalement, comblée par des cordons, amas ou plages, d'un tissu formé de cellules soutenues par une trame réticulée. Cette trame, parfois très mince et difficilement décelable, peut former par place de larges faisceaux onduleux.

Les éléments cellulaires sont de volume et de forme variables. Leur noyau est arrondi ou ovoïde, parfois bourgeonnant, rarement multiple, de chromatophilie moyenne, avec de rares nucléoles. Leur cytoplasme est neutrophile et inégal. Leur aspect général est assez uniforme et simule une mosaïque. Les autres éléments cellulaires se résument à un petit nombre de leucocytes mono et polynucléaires. Il n'y a ni réaction myéloïde, ni production de collagène.

Ces nouvelles cellules peuvent se développer, suivant les cas, aux dépens — soit du tissu conjonctif péribronchique et périvasculaire — soit du tissu conjonctif interlobaire — mais surtout aux dépens des parois alvéolaires qui s'épaississent par endroits, diminuant ou supprimant totalement la lumière aérienne.

La prolifération cellulaire infiltre donc le tissu noble, l'étouffe, se substitue à lui. A la périphérie et au sein de l'infiltration on n'observe aucune réaction, fibreuse ou autre, de défense ou de guérison.

Les fentes aériennes persistantes sont souvent tapissées d'épithélium bas, plus ou moins cubiques, et que l'on retrouve, plus élevés, à la surface des bronchioles acineuses. Les bronches musculieuses sont intactes ; le réseau vasculaire normal.

En dehors des cavités intra-tissulaires, des bulles emphysemateuses, dues à l'allongement et à l'usure des parois alvéolaires, soulèvent par place la membrane pleurale et font saillie dans la cavité.

Pas de foyers inflammatoires. Tendance à la nécrose rarement observée.

Signalons enfin que les réactions et les colorations électives mettent en évidence les rapports étroits des éléments proliférés avec les mailles du réticulum et permettent d'établir, d'autre part, d'une façon formelle, qu'il ne peut s'agir que de cellules réticulo-endothéliales.

CONSIDERATIONS GENERALES

Telle est, dans ses grandes lignes, la Pneumo-Réticulose-Bulleuse qui se présente, chez le nourrisson ou le très jeune enfant, comme une maladie à évolution lente, toujours mortelle. Elle se traduit exclusivement par des signes fonctionnels riches (tachypnée, tirage léger, cyanose) — par l'absence de signes stéthacoustiques — par un aspect radiologique spécial d'opacités diffuses, non homogènes, plus ou moins étendues dans les deux champs pulmonaires.

Apyrémie. Hypotrophie modérée. Tolérance relativement bonne. Puis, en quelques heures, mort rapide soit par asphyxie par restriction du champ de l'hématose, soit surtout par une complication mécanique due à une rupture de quelques-unes des bulles aériennes caractéristiques (pneumothorax ou emphysème médiastinal).

Au point de vue anatomique et histologique, elle est constituée par une localisation systématique, une prolifération diffuse des éléments du S. R. E. du poumon, avec production de multiples petites cavités à l'intérieur du nouveau tissu et de bulles emphysémateuses sous-pleurales.

Ce syndrome relève uniquement de la pathologie du S. R. E. et ne constitue pas une première étape d'une lésion ayant déjà une étiquette clinique définie.

ETIOLOGIE

En ce qui concerne les cas complexes de réticulo-endothélioses qu'ils rapportent GUIZETTI, SIWE, VAN CREVELD et TER POORTEN invoquent une étiologie à base infectieuse et inconnue. Ils ne font pas de suppositions particulières au sujet du processus pulmonaire.

SIWE ignore si l'infiltration engendre directement l'hyperplasie, ou si celle-ci se produit par l'intermédiaire d'un trouble du métabolisme de nature inconnue. Il n'élimine pas complètement un simple trouble primaire du métabolisme.

Les auteurs hollandais parlent d'une réponse proliférative à un agent infectieux inconnu et s'appuient sur la présence d'une réaction exsudative cellulaire banale dans le foie, les ganglions lymphatiques et dans les parties intactes du parenchyme pulmonaire. Dans ces conditions, il nous semble que l'on peut se demander pourquoi, on ne trouve pas, dans les poumons, une interférence, un mélange des deux processus en certains endroits ?

Nous avons vu que les auteurs français réfutent d'abord soigneusement la maladie de BESNIER-BOECK, évoquée si impérieusement par leur tableau clinique. Ce tableau leur permet par contre de rejeter l'hypothèse d'un processus infectieux, parasitaire ou toxique : apyréxie, bonne tolérance à la diffusion des lésions, aucun caractère inflammatoire histopathologique.

Ne pourrait-il s'agir d'un certain déséquilibre biologique, chimique ou physico-chimique, de nature inconnue, et entraînant une prolifération du S. R. E. local ?

Enfin, frappés par le jeune âge des malades, les auteurs émettent une théorie « embryologique » que nous ferons nôtre et allons essayer de développer ici, particulièrement en ce qui concerne la Pneumo-Réticulose-Bulleuse.

Nous avons vu toute l'importance de la notion d'un « territoire pulmonaire » du S. R. E. au point de vue du comportement physiologique des poumons et de la prédominance de leurs réactions conjonctivo-vasculaires.

D'autre part, la conception mésenchymateuse du creusement des alvéoles et de la formation de leur revêtement, permet d'imaginer le mécanisme de la prolifération cellulaire observée dans la Pneumo-Réticulose-Bulleuse.

A la base, se trouve probablement un trouble de la nutrition ou du développement du conjonctif histiocytaire alors en pleine activité. Sa nature exacte est difficile à préciser.

On peut cependant émettre plusieurs hypothèses :

1°) Manifestation « insurrectionnelle » du S. R. E., contemporaine des réactions cellulaires provoquées par la pénétration du liquide amniotique dans les voies respiratoires du fœtus à terme. Une modification dans la composition chimique ou physico-chimique de ce liquide pourrait alors intervenir.

2°) Un trouble dans le processus de remplacement progressif du liquide amniotique par l'air ou moment de la naissance.

3°) Un trouble de la néoformation post-natale des alvéoles.

4°) Un trouble dans le processus post-natal de « des-alvéolisation ». Ce processus aboutit normalement à la formation de bronchioles terminales vraies et s'aiguillerait ici vers une activité inaccoutumée des histiocytes du conjonctif, en train de réaliser la « bronchiolisation des alvéoles » par une poussée progressive.

En conclusion, nous voulons insister sur le fait que le poumon de l'enfant est en remaniement constant, remaniement présidé et organisé hautement par le S. R. E. local. On peut donc penser, aisément, qu'un trouble embryologique de ce système peut aider à entraîner le tableau anatomo-clinique de la Pneumo-Réticulose-Bulleuse.

UNITE NOSOLOGIQUE

1°) **L'âge des sujets.** — Dans nos observations les sujets sont âgés respectivement de 3, 16, 4 et 8 mois.

UEHLINGER, parlant des réticulo-endothélioses en général, indique que ce mode de réaction cellulaire n'est pratiquement observé que chez les enfants, alors que les cellules du S. R. E. sont encore susceptibles de transformation et peuvent, en particulier, se multiplier facilement.

Ceci cadre avec la théorie que nous exposons plus haut. En fait, il semble bien que la Pneumo-Réticulose-Bulleuse ne puisse se voir que chez les nourrissons et les très jeunes enfants et n'être pas en mesure de se réaliser pleinement lorsque, par hasard, dans les rares cas de réticulose observés chez l'adulte, le processus atteint le poumon (Cas de NORDENSON, SCOTT et ROBB SMITH).

La puissance de réaction, le dynamisme du S. R. E. local, semble, en ce qui concerne cet organe, diminuer avec l'âge.

2°) **L'unité clinique.** — Nous savons que les réactions du S. R. E. peuvent toucher exclusivement tel ou tel secteur local. Chaque secteur possible possède vraisemblablement ses pouvoirs de réaction particuliers.

Jusqu'ici le syndrome que nous décrivons n'a pas été observé isolé. Il est néanmoins retrouvé à l'état pratiquement pur, mais accompagné d'une manifestation cutanée et ganglionnaire, dans l'observation IV. Cependant SEZARY, il y a six mois, coupant en quelque sorte cette observation en deux, a décrit une « réticulomatose cutanée » pure, isolée, apyrétique, à évolution lente. Ce fait, isolant par avance le reste du tableau clinique de notre observation, permet d'augurer que la Pneumo-Réticulose-Bulleuse sera, demain, caractérisée dans les mêmes conditions.

Et, avec SEZARY, un nouveau pas sera alors fait dans la voie tracée par PITTALUGA qui a écrit (1938) :

« Si l'on arrive à établir une autonomie topographique et énergétique de différents secteurs du S. R. E. dans les organes..., la pathologie du S. R. E. aura acquis une physionomie propre et entrera pleinement dans le domaine de la clinique ».

CONCLUSIONS

I. — La « Pneumo-Réticulose-Bulleuse » (JULIEN MARIE) est caractérisée par un syndrome pulmonaire inaudible, se traduisant par une gêne respiratoire intense mais tardive, et par une opacité floue non homogène de la presque totalité des champs pulmonaires.

II. — Cette maladie évolue sans fièvre, d'une manière lente, entraînant une hypotrophie modérée. Elle est toujours mortelle. La mort se produit généralement par complication mécanique : pneumothorax ou emphysème médiastinal.

III. — Les lésions macroscopiques des poumons sont caractérisées par l'association de trois altérations : infiltration rouge, dense, massive, enserrant quelques îlots de tissu sain — multiples petites cavités intra-parenchymateuses — bulles emphysémateuses sous-pleurales.

IV. — Les lésions histologiques sont constituées par une prolifération diffuse des éléments du système réticulo-endothélial local sous forme de cellules claires, de volume variable, soutenues par une trame réticulée.

V. — Cet aspect n'est réalisé par aucune autre pneumopathie. Il n'a jamais été décrit chez l'adulte et le processus semble se limiter aux nourrissons ou aux très jeunes enfants.

VI. — Son étiologie peut être rapportée, avec vraisemblance, à un trouble embryologique du développement post-natal du système alvéolaire.

Vu,

Le Président de la Thèse :

J. CATHALA.

Vu,

Le Doyen :

A. BAUDOIN.

Vu et Permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONIAZZI E. — Ricerche sperimentali sul comportamento del tessuto reticolare nel polmone in collasso pneumotoracico. (*Riv. Di Pat. e chir. d. tuberc.* 7 : 663, 673, 31 août 1933).
- ANTONIAZZI E. — L'istiobiologia del sistema reticolo-istiocitario del polmone in condizioni normali e patologiche. (*Clin. med. ital.* 63 : 225, 245, mars 1932).
- ANTONIAZZI E. — Il sistema reticolo-istiocitario e la genesi della fibrosi del polmone in collasso pneumotoracico. (*Lotta contra la tuberc.* 3 : 210, 211, février 1932 Policlinico (sez. Med.) 39 : 113, 128, mars 1932).
- ARGAUD R. — Le système réticulo-endothélial et l'appareil respiratoire. (*La pratique med. française*, octobre 1927, N° 10 bis, p. 315).
- BRACCO R. — Sull comportamento del tessuto reticolo-endoteliale nel polmone sottoposto a pneumotorace préoperatorio e nel polmone opposto ; ricerche sperimentali. (*Arch. ital. di Med. Sper.* 4 : 741, 756, Aug. 1939).
- BRATIANO S. et LOMBART A. — Le poumon, système réticulo-endothélial local. Fonction colloïdo-pexique du poumon. (*Comptes rendus soc. de Biol.* 101 : 555, 557, 21 juin 1929).
- CACCURI S. et PIGNATARI F.-J. — Il comportamento del sistema reticolo endoteliale del polmone nella pneumoconiosi sperimentale da cemento Nota preventiva. (*Folia med.* 18 : 979, 985, 15 août 1932).
- CATHALA J. et BOULANGER P. — La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. (*La Presse Médicale* N° 9, 28 janv. 1941, p. 103, N°s 40-41, 7 et 10 mai 1941, p. 497). — Thèse de P. BOULANGER, Paris 1941.
- CIONI C. — Sur la fonction lipodiérétique et le système réticulo-endothélial du poumon. (*Archivo di anatomia e istologia patologica*, t. II, N° 4, juil.-août 1931).
- CIONI C. — Studio sperimentale sulla lipodieresi polmanare e sul compartamento del S. R. E. nel pneumotorace provocato nel coniglio. (*Sperimentale arch. di Biol.* 86 : 587, 621, 1932).

- FRANCESCON A. — Considerazioni sugli istiociti e sulle fibre reticolari del polmone dei mammiferi. (*Monitore zool. ital. supp.* 41 : 266, 269, 1930-1931).
- FRANCESCON A. — Osservazioni e considerazioni sulla disposizione del tessuto reticolato nel polmone dei mammiferi. (*Boll. d. soc. di Biol. spër.* 6 : 776, 779, juin 1930).
- GOYANES J. — Quelques aspects de la structure et de la répartition du système macrophagique (S. R. E.). (*Le Sang* 10 : 992, 997, 1936).
- GUIZETTI H. — Zur Frage der infektiösen bedingten Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates im Kindesalter. (*Virchows Arch. für Path. Anat.* 1931, N° 282, p. 194).
- HOFFMANN J.-A. — Contribution à la question de la réticulo-endothéliose aleucémique. (*Casopis. Lekaru. Ceskych.* 1935, p. 185. In : *Le Sang* N° 7, 1937).
- KOTARBA J. — Reticular fibers of lungs and heart in old age. (*Nowing lek.* 50 : I, II, janv. I, 1938).
- LEITNER S.-J. — Morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN : die chronische epitheloidzellige infektiöse (tuberculose) Retikuloendotheliose. (*Schweiz Med. Wochenschr.* 70 : 411, May II/1940, 441 May 18/1940, 461 May 25/1940).
- LUCACER M. et CARDINALE. — Sul valore prognostico del maggio funzionale del reticolo-endotelio nella tubercolosi polmonare. (*Morgani* 74 : 411, 419, 27 mars 1932).
- MARIE J., NORMAND E., MALLET R. et SALET J. — La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson. Variété clinique nouvelle de réticulo-endothéliose. (*La Presse Médicale* N° 91, 21 octobre 1941, p. 1.146).
- MIDY R. — Généralités sur l'histologie du S. R. E. (*Nutrition, Ann. clin. biol. et thérap.* T. 8, N° 1, 1938, p. 11).
- MILLER E. — Le réticulum du poumon. (*Amer. Journal Pathol.*, juillet 1927).
- NAEGELI O. — Le problème du S. R. E. au point de vue clinique. (*Deutsche medizinische wochenschrift*, 15 mai 1936, p. 797).
- NORDENSON N. — Réticulo-endothéliose. Rapport d'un cas. (*Act. Pathol. et Micr. Scandinavia* 1933 ; Supplément 16, p. 255).
- OBERLING Ch. et GUERIN M. — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale. (*Le Sang* N° 8, 1934, p. 892).
- PAUTRIER L. — La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN. (Masson et C^{ie}, 1940, p. 253).

- PITTALUGA G. — Recherches sur le système réticulo-endothélial. (*Acad. de med. de Roumanie*, scé du 4/2/36 in : *Presse médicale* N° 19, 4/3/36).
- PITTALUGA G. — Les fonctions et les maladies du système réticulo-endothélial. (*Bruxelles Médical*, N° 10, 9/1/1938).
- POLICARD A. — Le poumon. (Masson et C^e, 1938).
- ROOVERS J.-J. — C. P. A. — BESNIER-BOECK's disease, rare form of reticulo-endotheliosis. (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 79 : 5.541, 5.546, nov. 30/1935).
- SCHULTZ A. et ROBB-SMITH A. — Réticulose histiocytaire médullaire. (*The Lancet* 1939, p. 194).
- SEZARY A. — La réticulomatose cutanée (Soc. Fse de derm. et de Syph., séance du 11 décembre 1941, in *Presse Médicale* N° 9-10, du 28-31 janv. 1942, p. 110).
- SIWE St A. — Die Reticuloendotheliose ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. (*Zettschr. f. Kinderheit* 1933, N° 55, p. 212).
- TECHOUÉYRES E. — Le tissu conjonctif fœtal. (*Rev. Gle. des Sciences*, 30 novembre 1937, p. 442).
- TERPLAN K. — Au sujet de la Réticulose aiguë aleucémique. (*Verhandlungen der Deutsch. Pathol. Gesells.* 1930, t. 25, p. 69).
- THOYER G. — Les formes pulmonaires de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN. (*Arch. méd. Chir. de l'Ap. Respiratoire*, T. XIV, N° 1, 1939).
- VAN CREVELD S. et TER POORTEN F. — La Réticulo-endothéliose infectieuse, localisée principalement dans les poumons, la moelle osseuse et le thymus. (*Archives of diseases in childhood*, 1935, N° 10, p. 125).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I - Principales caractéristiques anatomiques et physiologiques du S. R. E. :	
<i>Le S. R. E. en général</i>	13
<i>Le S. R. E. du poumon</i>	16
<i>Embryologie</i>	18
CHAPITRE II - Observations :	
<i>Observation I</i>	21
<i>Observation II</i>	24
<i>Observation III</i>	27
<i>Observation IV</i>	33
CHAPITRE III - L'atteinte du système réticulo-endothélial pulmonaire dans les réticuloses	41
CHAPITRE IV - La Pneumo-Réticulose bulleuse :	
<i>Description clinique</i>	43
<i>Modifications hématologiques</i>	44
<i>Evolution</i>	45
<i>Autopsie</i>	45
<i>Les descriptions histologiques</i>	46
<i>Considérations générales</i>	47
<i>Etiologie</i>	47
<i>Unité nosologique</i>	49
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

